



*Sveriges lantbruksuniversitet*

Fakulteten för Veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Institutionen för kliniska vetenskaper

# Ekokardiografiska fynd hos dobermann med och utan dilaterad kardiomyopati

Melissa Carlsson

*Uppsala*

*2012*

*Examensarbete inom veterinärprogrammet*

*ISSN 1652-8697*

*Examensarbete 2012:12*

# Ekokardiografiska fynd hos dobermann med och utan dilaterad kardiomyopati

Melissa Carlsson

*Handledare: Jens Häggström, Institutionen för kliniska vetenskaper*

*Biträdande handledare: Ingrid Ljungvall, Institutionen för kliniska vetenskaper*

*Biträdande handledare: Katja Höglund, Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi*

*Examinator: Bernt Jones, Institutionen för kliniska vetenskaper*

*Examensarbete inom veterinärprogrammet, Uppsala 2012*

*Fakulteten för Veterinärmedicin och husdjursvetenskap*

*Institutionen för kliniska vetenskaper*

*Kurskod: EX0239, Nivå AXX, 21 hp*

*Nyckelord: dilaterad kardiomyopati, dobermann, ekokardiografi*

*Online publication of this work: <http://epsilon.slu.se>*

*ISSN 1652-8697*

*Examensarbete 2012:12*

# INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Innehållsförteckning .....	3
Förkortningar .....	1
Sammanfattning .....	2
Summary .....	3
Inledning.....	4
Hjärtmuskulaturens morfologi och funktion .....	4
Kardiomyopati.....	4
Dilaterad kardiomyopati (DCM) .....	5
Dilaterad kardiomyopati hos dobermann .....	5
Patologi.....	5
Ärftlighet .....	5
Sjukdomsbild.....	6
Prognos.....	7
Prevalens .....	7
DCM i Sverige .....	8
Ekokardiografi.....	8
Ekokardiografiska metoder vid DCM-diagnostik .....	9
M-mode .....	9
2D-ekokardiografi .....	10
RT3D-ekokardiografi (RT3DE) .....	10
Ekokardiografiska mått vid DCM-diagnostik hos dobermann .....	11
Vänster kammars diameter .....	12
Vänster kammars volym.....	13
Syfte .....	15
Material och metoder .....	16
Studiepopulation.....	16
Utförande.....	16
Undersökningstillfället .....	16
Datahantering .....	16
Statistiska metoder .....	16
Resultat.....	18

Fractional shortening (FS).....	19
Ejektionsfraktion (EF).....	19
Överensstämmelse mellan Teichholz formel och Simpsons method of discs (SMOD) vid volymberäkning av vänster kammare hos dobermann .....	20
Överensstämmelse mellan Teichholz formel och SMOD i diastoliska mätningar .....	21
Överensstämmelse mellan Teichholz formel och SMOD i systoliska mätningar.....	22
Överensstämmelse mellan SMOD och RT3DE vid volymsberäkning av vänster kammare hos dobermann .....	23
Överensstämmelse mellan RT3D och SMOD i diastoliska mätningar .....	24
Överensstämmelse mellan RT3D och SMOD i systoliska mätningar .....	25
Diskussion .....	26
Konklusion .....	29
Fotnot .....	29
Litteraturförteckning .....	29
Bilaga 1 .....	33
Tack .....	34

## FÖRKORTNINGAR

DCM	Dilated Cardiomyopathy (dilaterad kardiomyopati)
LVIDd	Left Ventricular Internal Diameter in diastole (vänster kammars diameter i diastole)
LVIDs	Left Ventricular Internal Diameter in systole (vänster kammars diameter i systole)
SMOD	Simpsons Method Of Discs (Volymberäkning med Simpsons metod)
3D	Tredimensionell
FS	Fractional Shortening
EF	Ejektionsfraktion
EDVI	End Diastolic Volume Index
ESVI	End Systolic Volume Index
Teich-EDV	End Diastolic Volume (vänster kammars volym i diastoles slut med Teichholz formel)
SMOD-EDV	End Diastolic Volume (vänster kammars volym i diastoles slut med Simpsons Method of Discs)
Teich-ESV	End Systolic Volume (vänster kammars volym i systoles slut med Teichholz formel)
SMOD-ESV	End Systolic Volume (vänster kammarvolym i systoles slut med Simpsons Method of Discs)
VES	Kammarextraslag (ventrikulära extraslag)
CKCS	Cavalier King Charles spaniel
CRT	Capillary Refilling Time (kapillär återfyllnadstid)
BSA	Kroppsyta (Body Surface Area)

## SAMMANFATTNING

Dilaterad kardiomyopati (DCM) är en av de vanligaste hjärtsjukdomarna hos hund. Inom rasen dobermann har prevalensen i Europa uppskattats till 58 % vid 7 års ålder. Vid DCM har hjärtat en förändrad morfologi, det är dilaterat och har en nedsatt sammandragningsförmåga, och ofta ses rytmrubbningar (t.ex. kammarextraslag). Det är idag rekommenderat att utföra avelsscreening av dobermann och det mest kostandseffektiva sättet att undersöka hjärtats morfologi och rörelse är med ultraljud (ekokardiografi). Referensvärden finns föreslagna specifikt för dobermann där kammardiametern mäts i kortaxel i diastole och systole med M-mode, samt vänster kammars diastoliska och systoliska volym med Simpsons method of discs (SMOD). Syftet med den här studien var att undersöka överensstämmelsen mellan olika metoder vid volymberäkning av vänster kammare hos dobermann med och utan DCM. Överensstämmelsen undersöktes mellan SMOD och Teichholz formel respektive mellan SMOD och tredimensionell ekokardiografi i realtid (RT3DE). Vidare jämfördes även beräknade värden på fractional shortening (FS) och ejektionsfraktionen (EF) med tidigare studier gjorda på dobermann. Totalt inkluderades 25 ekokardiografiska undersökningar i en studiepopulation av 24 hundar. Resultaten visade att volymberäkning av vänster kammare med Teichholz formel och SMOD var tekniskt möjligt hos samtliga hundar. Spridningen av differensen mellan metoderna var  $-26 \text{ ml} < 0 < 105 \text{ ml}$  vid de diastoliska mätningarna respektive  $-24 \text{ ml} < 0 < 96 \text{ ml}$  vid de systoliska mätningarna. Ingen signifikant överestimering eller underestimering kunde upptäckas hos de hundar som bedömdes vara normala. Teichholz formel överestimerade vänster kammarvolym kraftigt jämfört med SMOD hos samtliga hundar med DCM och överestimeringen tenderade till att öka med ökande kammarvolym. 21 hundar undersöktes med RT3DE. Flera undersökningar (n=8) resulterade i bristfällig bildkvalitet av 3D-looparna för att en volymberäkning skulle kunna utföras. Resterande hundar (n=13) jämfördes med SMOD och differensen mellan metoderna var  $-12 \text{ ml} < 0 < 7,4 \text{ ml}$  vid diastoliska mätningar respektive  $-21,4 \text{ ml} < 0 < 10,8 \text{ ml}$  vid systoliska mätningar. I de systoliska mätningarna tenderade SMOD att underestimera kammarvolymen jämfört med RT3DE. FS undersöktes hos 20 hundar med och utan DCM. Hundar som bedömdes vara normala (n=13) hade median FS = 23 % (total spridning 21 - 30%) och hundar med DCM (n=7) hade en median FS på 13 % (total spridning 8 - 20 %). EF undersöktes hos 20 hundar med och utan DCM. Bland de hundarna som bedömdes vara normala hade EF medianvärdet 47 % (total spridning 38 - 59%) och hundar med DCM hade en median EF på 36 % (total spridning 24 - 44 %). På grund av att skillnaden mellan SMOD och Teichholz formel vid volymberäkning av vänster kammare bedömdes vara av klinisk betydelse, kunde slutsatsen dras att den senare metoden inte är rekommendabel för estimering av kammarvolymen hos dobermann. Användbarheten av RT3DE var problematisk inledningsvis, eftersom tillräcklig bildkvalitet inte kunde erhållas, men förbättrades under studiens gång. RT3DE och SMOD överensstämde väl. FS hos hundarna i denna studie varierade mycket och visade, i likhet med andra studier, att FS är ett otillförlitligt mått på vänster kammars funktion. EF hos hundarna i denna studie stämde relativt väl med de aktuella rekommenderade värdena av EF hos hund med och utan DCM.

## SUMMARY

Dilated cardiomyopathy (DCM) is one of the most common heart diseases in dogs today. The prevalence of DCM in the Doberman pinscher breed in Europe has been estimated to 58 % at an age of seven years. DCM leads to altered morphology and impaired contractility of the heart, and in many cases, precipitation of heart rhythm disturbances (e.g. premature ventricular beats). Today, it is recommended to screen Doberman pinschers before they are used for breeding. The most cost-efficient method to examine cardiac morphology and motion is ultrasound (echocardiography). Reference values have been proposed specifically for the Doberman pinscher, and include measurements of left ventricular internal diameter in systole and diastole in M-mode and calculation of left ventricular volumes by Simpson's method of discs (SMOD). The aim of this study was to investigate the agreement between different methods of estimating cardiac left ventricular volumes in Doberman pinschers with and without DCM. The agreement was examined between SMOD and Teichholz formula, and between SMOD and real time three dimensional echocardiography (RT3DE). An additional aim of this study was to compare fractional shortening (FS) and ejection fraction (EF) with previously published results from Doberman Pinschers. In total, 25 echocardiographic examinations in a population of 24 Doberman pinschers were included. The results showed that calculation of left ventricular volume with Teichholz formula and SMOD was technically possible in all dogs. The range of difference between the two methods was  $-26 \text{ ml} < 0 < 105 \text{ ml}$  in diastole, respectively  $-24 \text{ ml} < 0 < 96 \text{ ml}$  in systole. No significant over- or underestimation could be detected in dogs that were considered to be normal. Teichholz formula overestimated left ventricular volume in comparison with SMOD in all dogs with DCM and the overestimation tended to increase with increasing ventricular volume. 21 dogs were examined with RT3DE. Several examinations (n=8) resulted in too poor image quality of the 3D-loops to perform ventricular volume calculation and the remaining group (n=13), which RT3D-volumes could be performed, were compared with SMOD and the range of difference was  $-12 < 0 < 7,4 \text{ ml}$  in diastole, and  $-21,4 < 0 < 10,8 \text{ ml}$  in systole. For the systolic measurements, estimation by SMOD tended to underestimate ventricular volume compared with RT3DE. FS were assessed in 20 Doberman pinschers with and without DCM. Normal dogs (n=13) had a median value of 23% (total range 21-30%) and dogs with DCM (n=7) had a median value of 13 % (total range 8 - 20 %). EF was assessed in the same group of dogs (n=20) and among the normal dogs the EF had an median value of 47% (total range 38-59%) and dogs with DCM had a median value of 36 % (total range 24 - 44%). The conclusion of this study was that the difference between the two methods, Teihholz formula and SMOD, was of clinical importance. Volume estimations based on Teihholz formula, is accordingly not recommendable infor this purpose. The usefulness of RT3DE was problematic by way of introduction of this study, because adequate image quality could not be obtained, but the technic improved over time. The agreement between RT3DE and SMOD was good when volume calculations could be performed by RT3DE. FS varied greatly and showed, in agreement with other studies, that FS is unreliable in assessing left ventricular function. EF agreed relatively well with the previously recommended values recommended of EF in dogs with and without DCM.

## INLEDNING

### Hjärtmuskulaturens morfologi och funktion

Hjärtat består i huvudsak av muskelvävnad och dess uppgift är att genom sin pumpförmåga upprätthålla kroppens blodcirkulation. Hjärtat är uppdelat i två separata pumpar med tillhörande förmak. Förmaken fungerar främst som reservoarer av blod under kamrarnas kontraktioner. Mellan förmaken och kamrarna finns en fibrös platta, *anulus fibrosus*, där klaffarna sitter och den fibrösa plattan separerar kammare och förmak så de utgör separata muskelenheter. Höger kammare har ett lågt blodtryck då det blodet endast ska via lungorna för att syresättas. Vänster kammare har ett högt blodtryck vilket krävs för att upprätthålla den systemiska blodcirkulationen. Muskelns tjocklek anpassas efter det tryck som finns i kammaren eller förmaken. Muskelväggen runt vänster kammare är därför tjockare än väggen kring höger kammare. (Sjaastad *et al.*, 2003) Hjärtats väggar består av specialiserade muskelceller som, till skillnad mot vanliga skelettmuskelceller, är korta och invädda i varandra så de bildar kontakt med parallella muskelceller. En specifik muskelvävnad bildas på så sätt som stöds och förstärks ytterligare av extracellulära matrix som bland annat består av fina lager kollagen, "endomysial connective tissue". Det fina lagret av kollagen ligger runt och emellan muskelfibrerna och binder samman hjärtats muskelceller till en stark fungerande enhet. Denna struktur möjliggör den vågformiga kontraktionen som är karaktäristisk för hjärtat. (Junqueira *et al.*, 1986 ) Pumpmekanismen styrs av ett elektriskt retledningssystem som inducerar muskelkontraktioner.

### Kardiomyopati

Kardiomyopati är sjukdom som drabbar hjärtats muskelceller hos många olika djurarter inklusive hund och människa. Kardiomyopati delas in efter hur hjärtats morfologi och funktion förändras under sjukdomsförloppet; hypertrofisk, restriktiv och dilaterad kardiomyopati. Sjukdomen benämns också vara av primär eller sekundär typ, där den primära typen är idiopatisk medan den sekundära typen beror på annan systemisk sjukdom eller bristsjukdom. Hypertrofisk kardiomyopati (HCM) är vanligast hos katt och denna sjukdom karakteriseras av att hjärtmuskeln förtjockas (hypertrofieras) samt att vänster kammars kavititet får en minskad volym. Restriktiv kardiomyopati (RCM) är också vanligast hos katt och denna sjukdom karakteriseras av fibrotiska förändringar i hjärtmuskeln vilket resulterar i nedsatt diastolisk funktion. Dilaterad kardiomyopati (DCM) förekommer hos ett flertal djurslag, t.ex. hund, katt och människa och etiologin skiljer sig mellan arter och raser. Katt kan exempelvis få dilaterad kardiomyopati av taurinbrist. Tillskott av taurin i kommersiella kattfoder har idag resulterat i att katter sällan drabbas av dilaterad kardiomyopati. Hos hund är dilaterad kardiomyopati oftast av primär (idiopatisk) etiologi (McGavin *et al.*, 1988). När hjärtats kammare dilateras på grund av en känd underliggande orsak som vid bristsjukdom, infektion, endokrin sjukdom eller annan känd etiologi benämns tillståndet endast kardiomyopati med etiologin i anslutning som exempelvis taurinbrist-kardiomyopati medan benämningen dilaterad kardiomyopati (DCM) syftar på den primära (idiopatiska) formen (O'Grady *et al.*, 2004).



## **Dilaterad kardiomyopati (DCM)**

Dilaterad kardiomyopati är den vanligaste hjärtsjukdomen bland större hundraser idag medan kronisk hjärtklaffsdegeneration är vanligast hos hundraser som är mindre till storleken. Vissa raser drabbas oftare än andra av DCM som exempelvis grand danois, newfoundland, irländsk varghund, boxer, cocker spaniel och dobermann. Dilaterad kardiomyopati kännetecknas av att hjärtats sammandragningsförmåga (kontraktilitet) är nedsatt och hjärtats kammare blir dilaterat. Ibland förekommer även arytmier hos hundar med DCM (O'Grady *et al.*, 2004).

## **Dilaterad kardiomyopati hos dobermann**

Dobermann har en egen variant av DCM. De största skillnaderna i sjukdomens manifestation, jämfört med DCM hos andra raser, är den korta överlevnadstiden efter att sjukdomstecken på hjärtsvikt utvecklats. Vidare är den dominerande arytmin kammarextraslag istället för förmaksflimmer, vilket är vanligast förekommande hos andra raser. Den histopatologiska bilden förefaller även vara relativt rasspecifik.

## **Patologi**

Makroskopiska fynd av hjärtat som kan förekomma hos dobermann med dilaterad kardiomyopati är dilatation av vänster kammare, förtunning av vänster kammares yttervägg och hjärtats skiljevägg. Oregelbundna fibrösa områden i muskulaturen i vänster kammares vägg och hjärtats skiljevägg kan även observeras (Hazlett *et al.*, 1983).

Histopatologiskt kan också fibrotiska områden påvisas i hjärtmuskulaturen hos dobermann med DCM. I centrum av de fibrotiska områdena kan fettceller förekomma. Dessa områden är fram för allt lokaliserade längs med vänster kammares yttervägg och i hjärtats skiljevägg men förekommer i mindre utsträckning spritt över hela hjärtat. Detta tyder på degeneration och muskelatrofi av hjärtmuskeln (Everett *et al.*, 1999, Hazlett *et al.*, 1983). Gilbert *et al.* (1997) identifierade också ökad förekomst av fibrotiska områden i hjärtmuskel från dobermann som avlivats av annan anledning än hjärtsjukdom. Misstanke uppstod då att dessa hundar också kan ha varit sjuka i DCM fast utan att ha uppvisat kliniska sjukdomstecken.

Elektronmikroskopiska bilder tagna på hjärtmuskel från dobermann som dött på grund av DCM visade att det tunna lager kollagen som utgör en del av det normala extracellulära matrix kring hjärtmuskelcellerna var minskad i omfattning. Detta kollagena hölje utgör normalt en del av hjärtats stödjefunktion och elasticitet och är sålunda inte samma typ av fibrotiska områden som beskrivs ovan. Reduceringen av det kollagena höljet kan vara en förklaring till varför vänster kammare blir uttänjd hos dobermann med DCM (Gilbert *et al.*, 2000).

## **Ärftlighet**

DCM hos dobermann är en ärftlig sjukdom som har ett autosomalt dominant ärftlighetsmönster (Meurs *et al.*, 2007). Ett stort intresse finns för att framställa ett gentest och många försök har gjorts för att finna genen kopplad till DCM hos dobermann. Flera gener som tidigare blivit kopplade till DCM hos människa har studerats hos dobermann i olika studier men hittills har inget samband kunnat identifieras mellan någon av dessa gener och

DCM hos dobermann (Meurs *et al.*, 2001, Stabej *et al.*, 2004, Meurs *et al.*, 2008, O'Sullivan *et al.*, 2011).

Det rapporterades i ett kongress abstract att Meurs *et al.* (2010) funnit en gen kopplad till DCM hos vissa dobermannfamiljer. De fann genen hos samtliga sjuka hundar i studien men även hos några hundar som bedömdes vara normala. Detta ansåg författarna kunna bero på att hundarna inte utvecklat sjukdomen än alternativt att genen har varierande penetrans.

I en nyligen publicerad studie beskrev Mausberg *et al.* (2011) ett område, annat än det som Meurs *et al.* (2010) fann, i en kromosom som kunde associeras med en genetisk riskfaktor till DCM hos dobermann. I det lokaliserade området finns ingen tidigare känd gen kopplad till DCM. Området som är lokaliserat är mycket stort och vidare forskning behövs för att finna en eventuell sjukdomsorsakande gen. Denna studie är gjord som en del av LUPA som är ett omfattande europeiskt forskningsprojekt där hunden används som modelldjur för att finna sjukdomsorsakande gener hos människa och hund (Lequarré A-S *et al.*, 2011).

### **Sjukdomsbild**

I en studie var medelåldern för hundar med DCM 6,5 år där den yngsta hunden hade en ålder av 2,5 år (Calvert *et al.*, 1986). I samma studie observerades det att hundar som drabbades hårdast av DCM var linjeavlade djur.

Hazlett *et al.* (1983) drog slutsatsen att förändringarna som sker i hjärtat inte ger några sjukdomstecken förrän hunden befinner sig i hjärtsvikt. Alltså förekommer det dobermann med DCM som aldrig upptäcks eftersom de avlider eller avlivas av andra orsaker.

Sjukdomsutvecklingen är progressiv och hos en drabbad hund kan det gå flera år från sjukdomsdebut innan den utvecklar hjärtsvikt (Calvert *et al.*, 2000a). När hjärtsvikten väl inträder är progressionen av sjukdomstecknen istället ofta dramatisk. Innan några sjukdomstecken kan upptäckas på en hund med DCM benämns sjukdomsstadiet vara prekliniskt (Dukes McEvan *et al.*, 2003).

Dobermann kan drabbas av DCM tidigt i livet. Preklinisk DCM finns beskrivet hos rasen redan från ett års ålder och vid en ultraljudsundersökning kan förändringar då påvisas i vänster kammars dimensioner och rörelsemönster och/eller så påvisas onormalt många kammarextraslag med 24 h EKG (Holterundersökning). (Wess *et al.*, 2003, Calvert *et al.*, 1997) I en omfattande studie visades det att 13 % av hundarna med preklinisk DCM hade enbart ultraljudsfynd medan 37 % av hundarna hade enbart EKG-fynd med 24 h EKG. Av ovanstående fynd drogs slutsatsen att holterundersökning är en känsligare metod för att påvisa preklinisk DCM i ett tidigt skede och förklaringen till det kan vara att ultraljudsfynden först blir detekterbara när sjukdomen kommit något längre i sin progression (Wess *et al.*, 2010a).

När det prekliniska stadiet övergår i kliniskt stadie sker det ofta dramatiskt. Hunden har då kliniska sjukdomstecken på hjärtsvikt eller så avlider hunden i plötslig hjärtdöd utan tidigare tecken på hjärtsjukdom. Dobermann med onormalt många kammarextraslag löper högre risk för plötslig hjärtdöd (Wess *et al.*, 2010a). Plötslig hjärtdöd drabbar ungefär 40 % av dobermann med DCM och definieras som att hunden kollapsar och avlider plötsligt utan

tidigare tecken på sjukdom eller efter påvisade episoder av kammartakykardi med eller utan förekomst av hjärtsvikt (Calvert *et al.*, 1997).

I en prospektiv studie kunde Hazlett *et al.* (1983) se att vanliga sjukdomstecken hos dobermann med klinisk DCM var arytm, galopptrytm, systoliskt blåsljud, pulsdeficit, jugularpuls, hosta, cyanotiska slemhinnor och ökad kapillär återfyllnadstid (CRT). Hundar som befinner sig i akut hjärtsvikt uppvisar sjukdomstecken som andningspåverkan med lungödem, ovilja att röra sig och hypoperfusion i vila (Calvert *et al.*, 1997). Hos dobermann ses vanligtvis ingen prestationsnedsättning innan den akuta hjärtsvikten med lungödem inträder (Wess *et al.*, 2010a).

Flera studier pekar på att hanar är överrepresenterade bland både andra raser och dobermann med DCM (Domanijko-Petric *et al.*, 2002, Calvert *et al.*, 1986, Calvert *et al.*, 1997) medan bland annat Wess *et al.* (2010) visade att det inte förekom någon skillnad i sjukdomsförekomst mellan hanar och tikar. Däremot kunde han i samma studie visa att DCM har olika manifestation hos tikar jämfört med hanar då tikar oftare hade endast kammarextraslag högre upp i ålder jämfört med hanar. Hanarna hade både kammarextraslag, ekokardiografiska fynd och utvecklade hjärtsvikt tidigare än tikar. Tikar befinner sig alltså i det prekliniska stadiet av DCM längre än hanar. Även i studien av Calvert *et al.* (1997) kan de se att tikar utvecklade klinisk DCM i en högre ålder än hanar då medelåldern för tik var 9,5 år respektive 7,5 år hos hanar.

### **Prognos**

Prognosen är dålig för en dobermann som en gång utvecklat hjärtsvikt. Även om det i det akuta skedet ibland går att stabilisera hunden är risken för recidiv eller plötslig död inom en kort framtid överhängande. Överlevnaden för dobermann med DCM räknat från de tidigaste sjukdomstecknen på hjärtsvikt till dess död visade sig vara en median tid på 45 dagar i en studie av Calvert *et al.* (1982). En större studie med 66 dobermann som inkommit till klinik med tecken på hjärtsvikt var överlevnadstiden i medeltal 46 dagar räknat från dagen då diagnos ställdes trots behandling (Calvert *et al.*, 1997). Monnet *et al.* (1995) fann i sin studie (där dobermann utgjorde en betydande del av studiepopulationen) att hundar med tecken på DCM hade en median överlevnadstid på 65 dagar och i en nyligen publicerad studie av Martin *et al.* (2010) visades det att en dobermann med klinisk DCM hade en överlevnadstid med en median på 70 dagar. Överlevnadstiden varierar något mellan ovanstående studier och beror sannolikt på att det förekommer skillnader i behandlingsmetoderna. På senare tid har pimobendan, som ökar hjärtats känslighet för kalcium samt är en fosfodiesterashämmare, visat sig förlänga överlevnaden hos dobermann med DCM som utvecklat hjärtsvikt. O'Grady *et al.* (2008) utvärderade pimobendan som behandling till dobermann som utvecklat hjärtsvikt och överlevnaden bland hundarna som medicinerades med pimobendan var 130 dagar jämfört med de hundar som inte fick pimobendan där överlevnaden istället var så låg som 14 dagar.

### **Prevalens**

Prevalensen av DCM hos dobermann är hög (Calvert *et al.*, 2000). I Kanada uppskattades prevalensen vara 63 % i en studiepopulation av 103 hundar som följdes under 4,5 år. År 2010 uppskattades den europeiska prevalensen till 58 % innan 7 års ålder hos dobermann i en

longitudinell kohortstudie med en studiepopulation av 412 dobermann. Eftersom en dobermann kan befinna sig i det prekliniska stadiet av DCM under flera år används drabbade hundar i avel och därför rekommenderas screening av avelsdjur en gång per år från 2 års ålder. Screening i hälsosyfte rekommenderas också för alla dobermann eftersom prevalensen är så hög. Vid en screening av dobermann avseende DCM ingår en ultraljudsundersökning med mätning av vänster kammars dimensioner och kontraktilitet tillsammans med 24 h EKG-undersökning (Holter) för detektion av kammarextraslag. (Wess *et al.*, 2010a)

### **DCM i Sverige**

Dobermann som drabbas av hjärt- och kärlrelaterad sjukdom ökar i antal per år i Sverige enligt Agrias statistik (Egenwall, 2010). I studien av Wess *et al.* (2010a) där prevalensen av DCM uppskattades hos dobermann ingick det hundar från flera centraleuropeiska och östeuropeiska länder. Eftersom många svenska avelsdjur har ursprung från liknande områden (<http://kennet.skk.se/avelsdata/>) finns risk för att prevalensen hos svenska dobermann också är hög avseende DCM. Från och med 1 januari 2011 rekommenderar Svenska Dobermannklubben screening av hundar som ska används i avel inom ett år innan parning efter att hunden fyllt tre år (<http://www.dobermannklubben.se/>). I samband med det här EEF-arbetet gjordes även ett screening-protokoll som nu används i avels-screeningen (bilaga 1). I en avels-screening av dobermann i Sverige avseende DCM ingår ultraljudsundersökning tillsammans med 24 h EKG-undersökning.

### **Ekokardiografi**

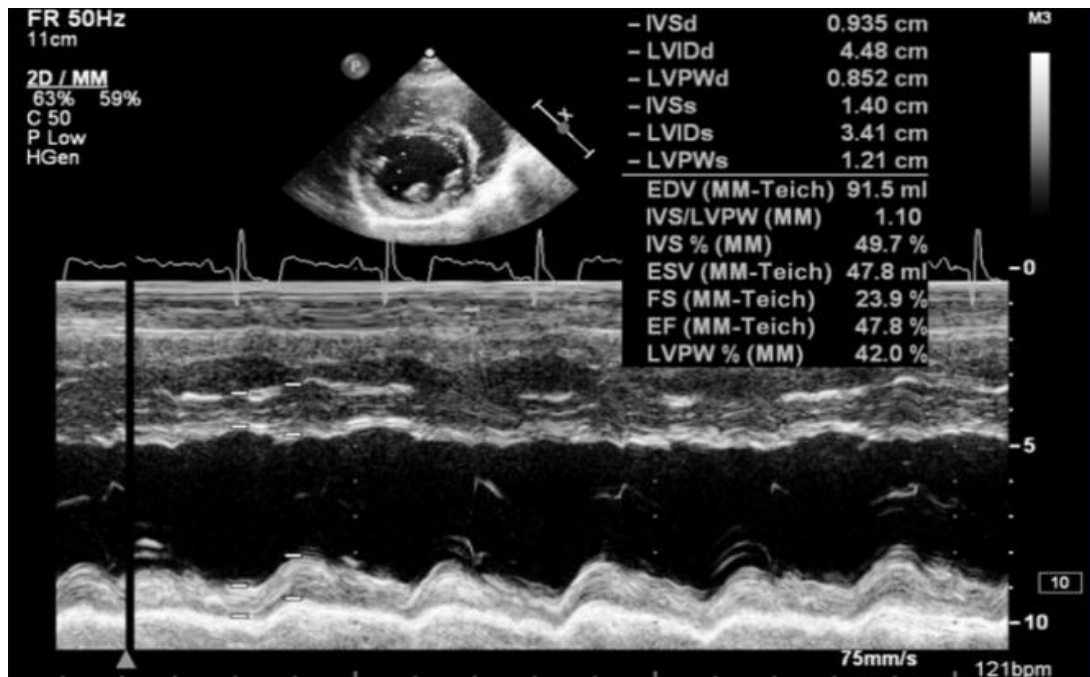
Bästa sättet att utvärdera vänster kammars dimensioner och rörelse är med ultraljud (ekokardiografi). Undersökningen är smärtfri och non-invasiv vilket innebär att sedering sällan är nödvändig inför undersökningen (Nelson *et al.*, 1992). Utrustningen som behövs vid ultraljudsdiagnostik är en givare som läggs mot patienten vilken avger ultraljud och tar emot ekon från kroppens vävnader från olika djup. Ekon som tas emot av givaren vidareför en signal till en processor i ultraljudsapparaten som bearbetar informationen från vävnaden som sedan visas som en bild på en skärm.

Ekokardiografi har en del begränsningar eftersom ultraljudet inte kan penetrera skelett och har dålig fortplantning genom medium med låg molekyltäthet som luft. Hundens bröstkorg består till stor del av lungor som är fyllda med luft. Lungorna omges av skelett i form av revben och bröstben och detta försvårar ekokardiografins möjligheter att undersöka hjärtat fullt ut (Nelson *et al.*, 1992). Vid en ekokardiografisk undersökning läggs djuret vanligtvis i lateral position. Hjärtat kommer då närmre bröstkorgens vägg och därmed också givaren, eftersom ultraljudsundersökningen utförs underifrån genom ett hål i undersökningsbordet. Denna metod föreslås i aktuella rekommendationer rörande diagnostisering av DCM hos hund (Dukes McEvan *et al.*, 2003).

## Ekokardiografiska metoder vid DCM-diagnostik

### M-mode

M-mode är en endimensionell ultraljudsmetod där ultraljudet sänds i endast en riktning. Bilden som visas på skärmen illustrerar ultraljudsstrålens ekon längs en tidsaxel. M-modebilden uppdateras tusentals gånger per sekund och har en överlägsen tidsupplösning jämfört med andra metoder som vanligtvis ligger mellan 40 – 200 bilder/sekund.

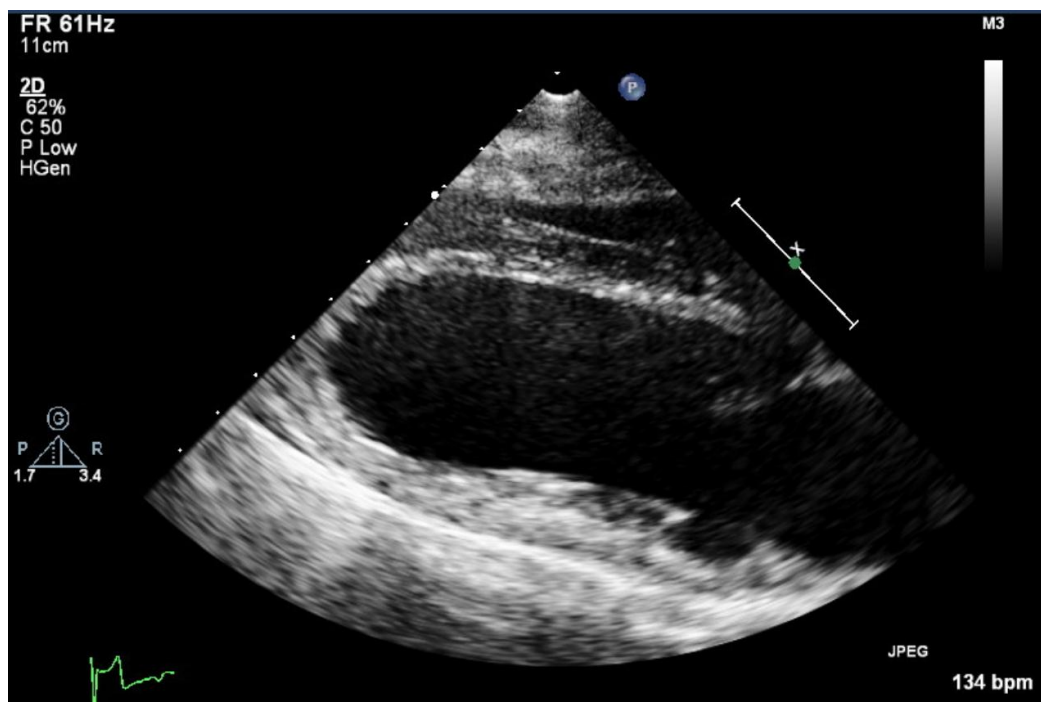


Figur 1: M-modebild där mätlinjen bestämts från en tvådimensionell kortaxelbild. Hjärtats vägg tjocklekar och hålrum mäts manuellt och utifrån dessa variabler räknas flera ekokardiografiska mått fram av ultraljudsmaskinens mjukvara.

M-mode är den mest använda metoden vid bedömning av hjärtats dimensioner och rörelse. Utifrån M-modebilden kan vänster kammars diameter bestämmas. Vid en sådan mätning är det viktigt att givaren hålls vinkelrätt mot hjärtats längdaxel och i höjd med papillarmusklerna. Avståndet mellan de endokardiella gränserna i vänster kammare mäts i diastole och systole och måtten kallas LVIDd (left ventricular internal diameter in diastole) och LVIDs (left ventricular internal diameter in systole). För att standardisera måtten rekommenderas det att LVIDd ska mätas vid initieringen av QRS-komplexet vid ett simultant EKG. LVIDs mäts vid skiljeväggs lägsta punkt på M-modebilden när skiljeväggen har normal rörelse. Om skiljeväggen har onormal rörelse mäts LVIDs vid vänster kammars ytterväggs högsta punkt på M-modebilden (Sahn *et al.*, 1978). Ett medelvärde från 5 hjärtycklar rekommenderas vid bestämning av LVIDd och LVIDs (Dukes-McEwan *et al.*, 2003).

## 2D-ekokardiografi

Med 2D-tekniken kan dynamiska sekvenser av en tvådimensionell sektor erhållas. Bilden som erhålls illustrerar sålunda dynamiskt hjärtats morfologi och rörelse. Vyerna namnges efter på vilken sida av bröstkorgen givaren hålls och vilket, så kallat, akustiskt fönster som används. I namnet ingår också hur många av hjärtats hålrum som visas t.ex. höger parasternal längdaxel fyrkammeravy. De flesta 2D-bilderna erhålls från hundens högra sida av bröstkorgen (Thomas *et al.*, 1994). 2D-bilder används för att få en uppfattning om hjärtats morfologi, hur hålrummen är formade och belägna, hur stort hjärtat är och hur tjocka väggarna är (Nelson *et al.*, 1992).

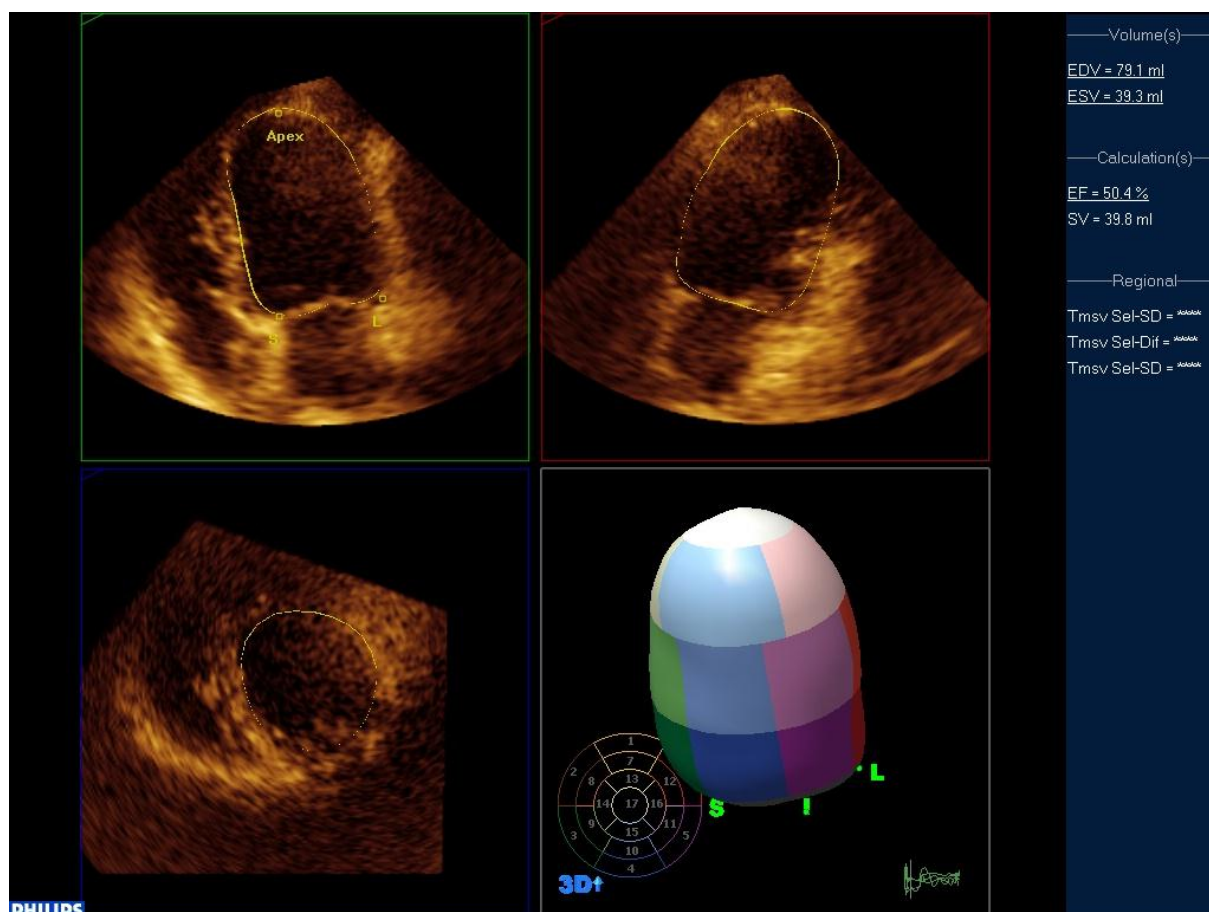


Figur 2: Fyrkammeravy i höger parasternal längsaxel.

## RT3D-ekokardiografi (RT3DE)

RT3DE är den nyaste 3D-tekniken som används inom ekokardiografi. Tekniken går i stora drag ut på att samla rådata från fyra till sju hjärtcykler med en speciell givare. För varje cykel erhålls en pyramidformad 3D-bild. I pyramiden ska de strukturer man vill undersöka rymmas som vänster kammarens hålrum vid volymbestämning. Information från fyra pyramider summeras av processorns mjukvara och en så kallad full 3D-volym erhålls. Denna tredimensionella pyramidformade struktur kan roteras och beskäras efter behov. Den endokardiella gränsen bestäms halvautomatiskt innan data processas av en mjukvara och en kammarvolym erhålls. Volymuppskattning av vänster kammare med 3D-teknik har visat sig vara en mer exakt metod jämfört med 2D och M-mode i studier gjorda på människa (Lang *et al.*, 2006, Gopal *et al.*, 1993). Att den verkliga kammarvolymen stämmer väl överens med volymberäkning med 3D-teknik är visat i studier där 3D-volymberäkningar har jämförts med magnetresonansteknik hos människa (Gopal *et al.*, 1993). RT3DE har vissa begränsningar hos

hund idag eftersom det inte finns några bestämda referensvärden att jämföra med. Det kan också vara problematiskt att konstruera en 3D-bild av tillräcklig kvalitet för att utföra volymsberäkningar. I en studie av Ljungvall *et al.* (2011) där 65 hundar ingick av rasen CKCS kunde tillräckligt bra 3D-bilder produceras från samtliga individer.



Figur 3: RT3D-volymberäkning från tre ortogonala plan. I programmet (Q-Lab) markeras vänster kammarens endokardiella gräns på fem ställen och sedan söker programmet den endokardiella gränsen automatiskt. Justering av den endokardiella gränsen behöver i de flesta fall utföras manuellt innan volymen bestäms.

### Ekokardiografiska mått vid DCM-diagnostik hos dobermann

Definitiv diagnos av DCM baseras på histopatologiska fynd. När djuret är i livet kan olika diagnostiska metoder användas för att fastställa en sannolikhetsdiagnos av DCM. För att diagnosen ska ha så hög sannolikhet som möjligt är det viktigt att utesluta andra systemiska sjukdomar och hjärtsjukdomar som kan påverka bedömningen. Flera kriterier är föreslagna som tecken på DCM, bl.a. dilatation av vänster kammare, nedsatt rörelse i kammarväggen, ökad sfärisitet och kammarextraslag som upptäcks med 24 h EKG-registrering. (Dukes-McEwan *et al.*, 2003)

### Vänster kammarens diameter

Eftersom vänster kammarevägg dilateras vid DCM får kammarens hålrum större diameter i tvärsnitt. LVIDd och LVIDs används för att bestämma vänster kammarens diameter. När rasspecifika normalvärden inte finns framtagna kan normal kammardiameter uppskattas med hjälp av allometrisk beräkning (Cornell *et al.*, 2004). Hos dobermann finns dock flera studier gjorda för uppskattning av gränsvärden för preklinisk DCM och redovisas i tabell 1 nedan.

Tabell 1: Uppskattade gränsvärden för preklinisk DCM i flera studier. LVIDd och LVIDs anges hos dobermann i absoluta tal.

	LVIDd	LVIDs
	(mm)	(mm)
O'Grady & Horne (1998)	> 48	> 41
Calvert <i>et al.</i> , (2004)	> 47	> 38
Wess, <i>pers. com.</i> (2011)	Hane > 48      Tik > 46	> 36

### Fractional Shortening, FS

FS är en variabel som visar den procentuella minskningen av vänster kammarens diameter vid en kontraktion och används som ett mått på vänster kammarens funktion.

$$FS\% = \frac{LVIDd - LVIDs}{LVIDd} \times 100$$

Normalt FS hos hund är mellan 25 och 35 % men viss variation förekommer. Viktigt att tänka på är att det finns flera faktorer som påverkar FS än enbart vänster kammarens sammandragningsförmåga. Exempel på när FS också får ett högt värde är vid ökad preload och minskad afterload som exempelvis vid mitralisregurgitation. Alltså kan en mitralisinsufficiens maskera en nedsatt sammandragningsförmåga i vänster kammare om endast FS används vid bedömning (Nelson *et al.*, 1992).

Större hundraser av atletisk typ och framförallt dobermann kan ha låga FS-värden utan att patologiska förändringar föreligger. Förklaringen till det är att ett stort hjärta inte behöver kontrahera i lika stor utsträckning i kortaxelplan för att erhålla tillräcklig slagvolym för kroppens cirkulatoriska behov. Hos dobermann anses FS vara ett otillförlitligt index för preklinisk DCM eftersom rasen normalt kan ha FS runt 20 % (Tilley *et al.*, 1985). Vid diagnostiserad DCM talar dock ett högt FS för en längre överlevnadstid (Martin *et al.*, 2010).



Tabell 2: Spridningen FS i olika studier där endast dobermann ingått i studiepopulationen. Medelvärde anges med den totala spridningen inom parentes.

	Antal hundar (n)	Normal (%)	Preklinisk DCM (%)	Klinisk DCM (%)
Calvert <i>et al.</i> (1986)	55	34 (32-38)	29 (27-32)	18 (10-29)
Calvert <i>et al.</i> (1997)	54		20 (17-23)	≤ 15
Calvert <i>et al.</i> (2000)	56		21 (16-25)	
Calvert <i>et al.</i> (2001)		≥ 30		

### Vänster kammarens volym

Bedömning av vänster kammarens volym är värdefullt vid DCM-diagnostik hos dobermann (Wess *et al.*, 2010b). Vänster kammarvolym kan beräknas från matematiska formler utifrån geometriska antaganden. Flera formler för uppskattning av kammarvolym baserat på olika ekokardiografiska mått har föreslagits.

#### Teichholz formel

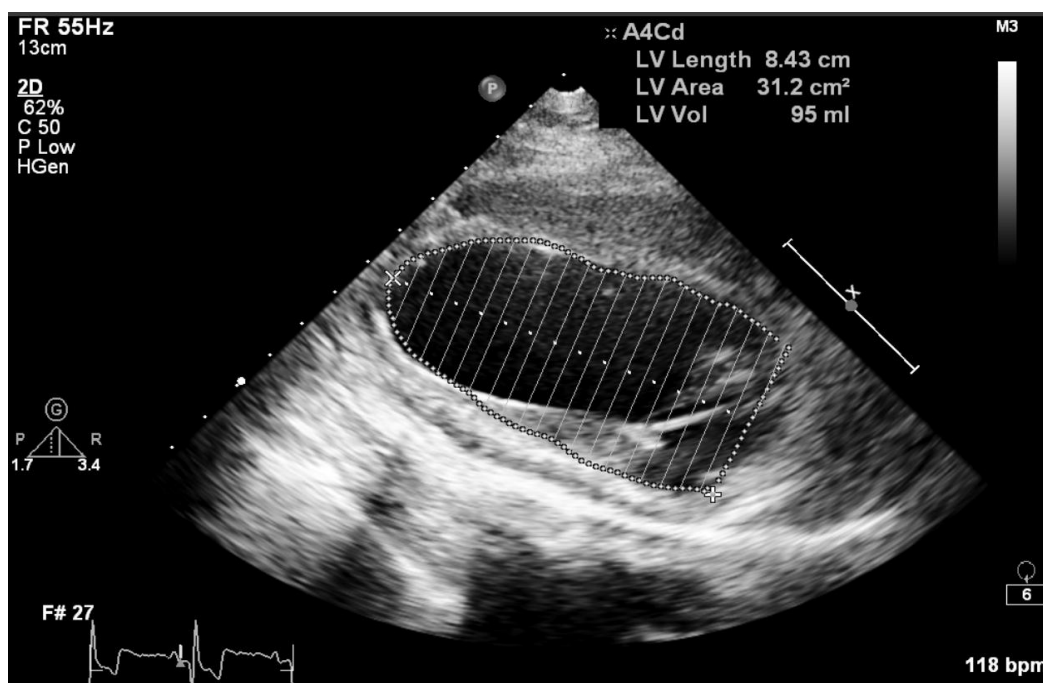
Teichholz formel ger en volym beräknad från vänster kammarens diameter i M-mode och utgår från ett geometriskt antagande att vänster kammare har en elipsoid form.

$$V_{mt} = \left[ \left( \frac{7,0}{2,4} \right) + D(D^3) \right] \quad V_{mt} = \text{volymen } cm^3 \quad D = LVID$$

Teichholz formel finns i mjukvaran till en del ultraljudsmaskiner däribland Philips iE 33 som används vid hjärtmottagningen på SLU. Volymen beräknas automatiskt vid mätning av M-modevärdena LVIDd och LVIDs till Teichholz end diastolic volume (Teich-EDV) och Teichholz end systolic volume (Teich-ESV). Teichholz formel är lättanvänd men rekommenderas inte då den anses ge en trubbig geometrisk uppskattning av vänster kammare (Tidholm *et al.*, 2010).

### *Simpson's Method of Discs (SMOD)*

Inom humanmedicinen rekommenderas idag SMOD som metod vid volymuppskattning av vänster kammares volym. Hos dobermann är metoden prövad och då används en 2D-bild från en höger parasternal längdaxelvy och/eller en vänster apikal fyrkammervy. Den endokardiella gränsen markeras manuellt och därefter delas den erhållna arean automatiskt upp i 20 skivor av ultraljudsmaskinens mjukvara som räknar ut varje skivas volym för att sedan summera skivorna till en total kammarvolym. SMOD har visat sig ha bra specificitet och högre sensitivitet än M-mode vid DCM-diagnostik hos dobermann och kan därför vara en metod att föredra framför M-mode för att hitta tidiga ekokardiografiska förändringar hos dobermann med preklinisk DCM (Wess *et al.* 2010b). Normalvärden har uppskattats i en studie där 70 friska dobermann över 8 år ingick. De bedömdes som friska då de enligt M-modevärden och 24 h EKG var normala (Wess *et al.*, 2010b).



Figur 4: Höger parasternal bild där vänster kammares volym räknas ut av ultraljudsmaskinens mjukvara efter att den endokardiella gränsen har bestämts manuellt.

För att normalisera vänster kammarvolym mellan hundar kan ett volymindex användas; EDVI (end diastolic volume index) och ESVI (end systolic volume index). Det mest logiska vore att dividera kammarvolymen med kroppsvikten vilket är ett indirekt mått på kroppsvolym, eftersom kroppen till stor del består av vatten (Cornell *et al.*, 2004). Trots detta rekommenderas kroppsarean, BSA ( $BW^{2/3}$ ) vid bestämning av volymindex (Dukes McEvan *et al.*, 2003) av vänster kammare och samma index användes i studien där gränsvärden för dobermann bestämdes enligt tabell 3 nedan.

Tabell 3: Gränsvärden för DCM hos dobermann med SMOD

	EDVI	ESVI
	ml/BSA	ml/BSA
Normalvärde	< 100	< 55

(Wess G. personlig kommunikation)

### Ejektionsfraktion (EF)

När beräkning av vänster kammars volym i diastole och systole har gjorts kan också ejektionsfraktionen beräknas vilket är ett mått på hjärtats tömningskapacitet.

$$EF = \frac{EDV - ESV}{EDV} \times 100$$

EDV=end diastolic volume                      ESV=end systolic volume

Normal EF hos hund är 50 – 60 % enligt veterinärmedicinsk litteratur (Tilley *et al.*, 2008). Dukes McEwan *et al.* (2003) föreslog att EF < 40 % bör betraktas som onormalt hos hund när vänster kammarvolym uppskattas med tvådimensionella mätmetoder som SMOD. Denna rekommendation ifrågasatte Wess *et al.* (2010b) då de i en population av 123 friska dobermann fick ett medelvärde av EF = 47 % med spridningen 21 % - 63 %.

## SYFTE

SMOD har visat sig vara ett känsligare mått vid diagnostisering av preklinisk DCM hos dobermann jämfört med LVIDd och LVIDs (Wess *et al.*, 2010b). Många formler finns framtagna till hjälp för att uppskatta vänster kammars volym med både M-mode- och 2D-teknik. Teichholz formel finns exempelvis inkluderat i mjukvaran till de flesta ultraljudssystem och beräknas automatiskt när M-modemätningar utförs. Därför är det inte konstigt om formeln används idag av kliniker i de fall då den metoden är den enda som finns. Syftet med denna studie är att undersöka hur Teichholz volym stämmer överens med SMOD, eftersom gränsvärden för vänster kammars volym har framtagits för dobermann med SMOD. Huvudhypotesen i det här examensarbetet är att det finns en klinisk relevant skillnad mellan volymberäkningar från Teichholz formel och SMOD.

Vidare är syftet med studien att jämföra SMOD med RT3DE för att se hur de överensstämmer med varandra. Volymuppskattning med 3D-teknik har visat sig stämma väl överens med vänster kammars verkliga volym hos människa i studier som jämfört 3D-teknik med MR (Gopal *et al.*, 1993).

Syftet med den här studien är också att jämföra FS och EF hos den här studiepopulationen med tidigare studier och rekommendationer gällande dobermann.

## **MATERIAL OCH METODER**

Studien är en kombinerad retrospektiv studie och prospektiv observationsstudie där undersökningresultat från ekokardiografiska undersökningar av dobermann har använts.

### **Studiepopulation**

I studien ingick renrasiga dobermann som hade genomgått en komplett ekokardiografisk undersökning vid hjärtmottagningen på Universitetsdjursjukhuset Ultuna, SLU sedan 2 år tillbaka. Både hanar och tikar med misstänkt DCM och som avelsscreenats har ingått i studiepopulationen. Utöver dessa grupper rekryterades hundar som uppnått en ålder över 6 år eller haft en trolig diagnos av DCM i syfte att utöka studiepopulationen. Studiens exklusionskriterier var dobermann med annan sjukdom som kunde påverka bedömningen av hjärtats morfologi och rörelse avseende kammardiameter och kammarvolym. Hos dobermann med DCM grundades bedömningen på ekokardiografiska fynd (LVIDd > 46 mm för tik och LVIDd > 48 mm för hane, LVIDs > 36 mm och/eller EDV > 100 ml/m<sup>2</sup> (BSA) och ESV > 55 ml/m<sup>2</sup> (BSA) och/eller 24 h EKG-fynd (VES > 300 st. /24h).

### **Utförande**

#### ***Undersökningstillfället***

Hundarna vägdes och undersöktes kliniskt med fokus på det kardiovaskulära systemet. Vikt, hjärtfrekvens och eventuella fynd, som exempelvis blåsljud, antecknades. Sedan rakades en ruta på hundens båda sidor av bröstkorgen.

Den ekokardiografiska undersökningen inkluderade mätningar av kammardimensioner och bedömning av hundens hjärtstatus avseende DCM. Undersökningen utfördes av Jens Häggström, Katja Höglund eller Ingrid Ljungvall och ultraljudsmaskinen som användes var en Philips iE 33.

Ingen sedering användes och den totala undersökningstiden per hund och undersökningstillfälle blev ungefär en timme inklusive montering av Holterutrustning för arytmi kontroll vilket utgör en del av undersökningen vid DCM-screening. Resultat från 24 h EKG-undersökning (Holter) redovisas begränsat i den här texten då ämnet behandlas utförligt i ett annat examensarbete som gjordes parallellt med det här (Vesterlund K., 2012).

#### ***Datahantering***

All insamlad data sammanställdes i ett dokument i Microsoft Excel 2010. Mätvärden som registrerades var hundens vikt, ålder, LVIDd, LVIDs, Teich-EDV, Teich-ESV, aortadiameter, vänster kammarvolym med SMOD i diastole och systole, vänster kammars maxlängd i 2D, RT3D-volym i diastole och systole samt vänster kammars maxlängd från RT3DE. Från dessa mätvärden räknades följande variabler ut: FS, EF (SMOD) samt differenser och medelvärden mellan Teichholz och SMOD respektive SMOD och RT3DE.

#### ***Statistiska metoder***

Samtliga statistiska metoder som användes hanterades i Microsoft Excel 2010.

För att visa könsfördelning och bedömningen avseende hjärtstatus på hundarna skapades liggande stapeldiagram.

Spridningen av FS och EF hos dobermann med och utan DCM skapades i skatterdiagram och hundarna delades där upp i tre grupper; normal, preklinisk DCM respektive klinisk DCM. Hundar med tvetydiga fynd från ultraljud eller 24 h EKG-undersökning uteslöts ur denna grupp.

För att illustrera överensstämmelsen mellan volymmåttan Teichholz och SMOD respektive RT3DE och SMOD användes Bland-Altman plot-diagram.

För att undersöka om det förekom någon överestimering eller underestimering med Teichholz formel jämfört med SMOD hos hundar med normala mätvärden användes Chi<sup>2</sup>-test med signifikansnivån 0,05 (Ejlertsson, 2003).

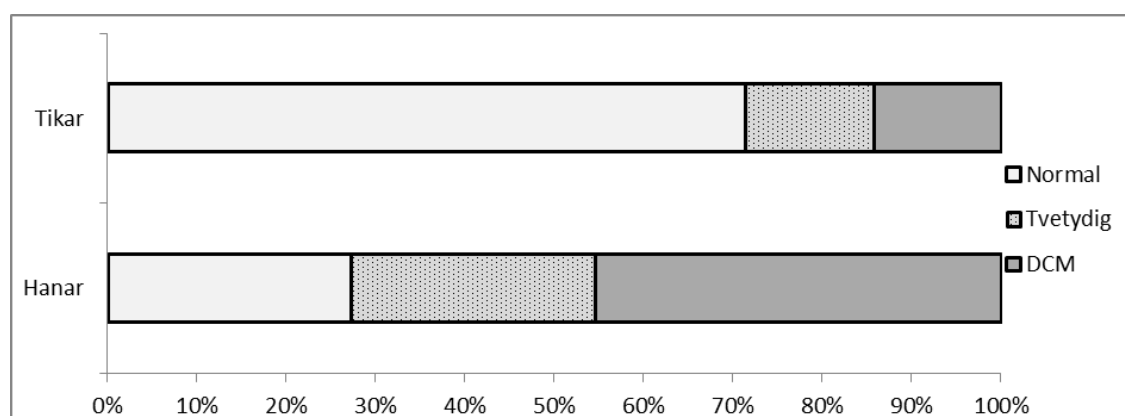
Vid samtliga undersökningar om överensstämmelsen mellan olika metoder delades hundarna upp i tre grupper; normal, tvetydig respektive DCM.

$H_0$  = ingen signifikant skillnad fanns mellan utfallen

$H_1$  = det fanns en signifikant skillnad mellan utfallen.

## RESULTAT

Totalt 19 dobermann hade genomgått en komplett ekokardiografisk undersökning sedan 2010 enligt Trofast rapportregister. Fem hundar rekryterades för att utöka studiepopulationen med äldre individer alternativt med individer som hade tidigare kända fynd som indikerat på DCM. En dobermann hade kommit för screening två gånger så det totala antalet ekokardiografiska undersökningar var 25 stycken fördelat på 24 hundar. Könsfördelningen var 10 hanar och 14 tikar. Fem hanar och två tikar diagnostiserades med DCM med ultraljud och/eller 24 h Holter-EKG. Två hanar och två tikar bedömdes ha tvetydiga resultat varav två avseende ultraljudet och två avseende 24 h EKG-registrering.



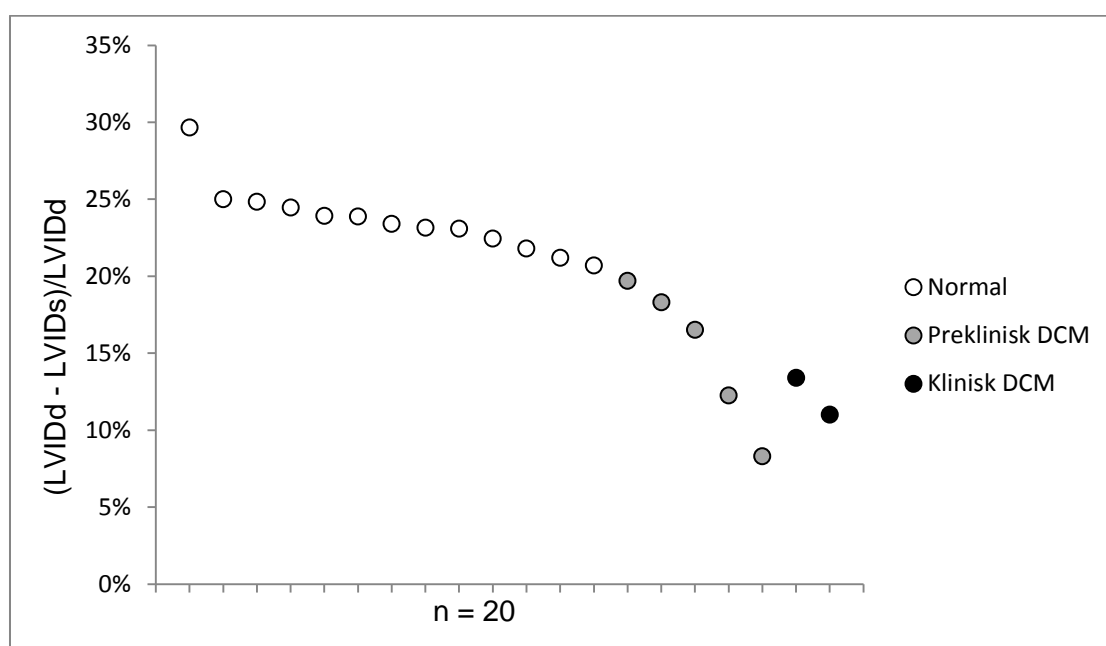
Figur 5: Förekomst DCM, tvetydiga fall och normala individer i den totala studiepopulationen av 24 hundar uppdelat på tikar (n=14) och hanar(n=10).

Medianåldern i den totala studiepopulationen var 4,8 år med totala spridningen 2,4 – 9,2 år. De fem hundar som befann sig i det prekliniska stadiet av DCM hade en median ålder av 4,9 år (total spridning 2,4 – 8,3 år). Hundarna med klinisk DCM (n=2) var en hane på 6,8 år och en tik på 5,6 år. Medianåldern hos de hundar som inkom för avelsscreening (n=14) var 4,6 år (total spridning 3,2 – 7,8 år). Av den gruppen hundar som inkommit till kliniken för avelsscreening eller för screening för hälsokontroll (n=14) var förekomsten preklinisk DCM 14 % och förekomsten tvetydliga fall 14 %.

## Fractional shortening (FS)

Fractional shortening undersöktes på dobermann (n=20) med och utan DCM. Fyra (n=4) hundar hade tvetydiga fynd från ultraljuds- eller 24 h EKG-undersökning och uteslöts därför vid undersökning av FS.

Bland de hundar som bedömdes som normala (n=13) var medianvärdet för FS = 23 % (total spridning 21 - 30 %). Bland de hundar (n=7) som bedömdes ha DCM, oberoende av om de befanns vara i prekliniskt stadie eller kliniskt stadie, var medianvärdet för FS = 13 % (total spridning 8 - 20 %). De hundar som befanns vara i det prekliniska stadiet av DCM (n=5) hade medianvärde för FS = 17 % (total spridning 8 - 20 %). De hundar som befanns vara i det kliniska stadiet av DCM (n = 2) hade FS = 11 % respektive 13 %.

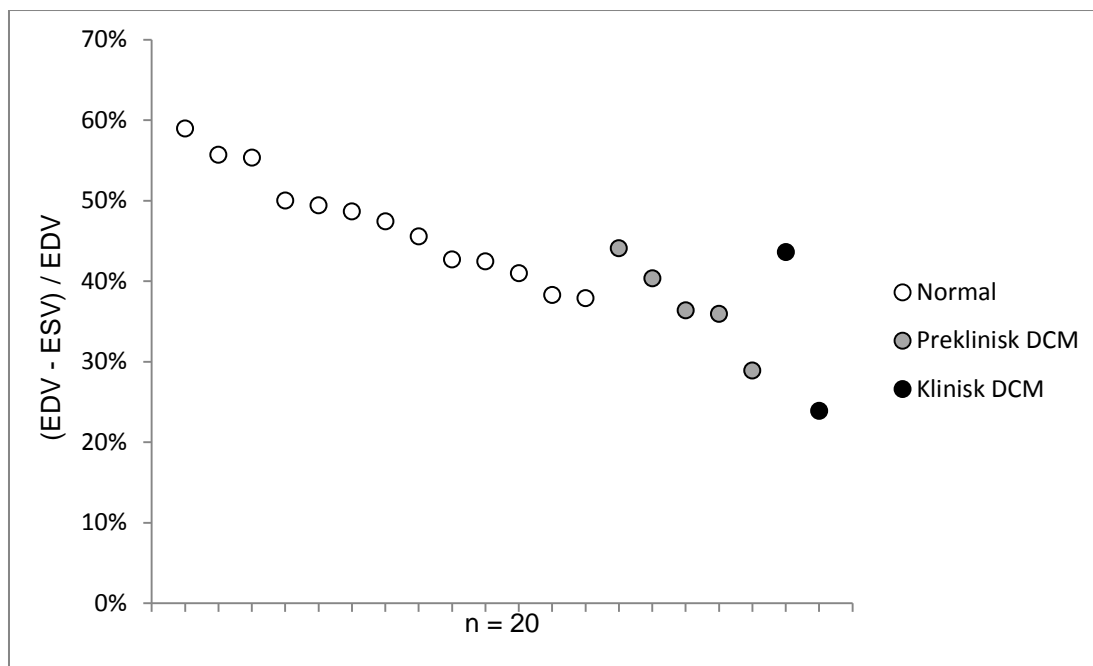


Figur 6: Skatterdiagram över fractional shortening (FS) hos 20 dobermann med och utan DCM där de vita cirkelarna symboliserar normala hundar, de grå cirkelarna symboliserar hundar med preklinisk DCM och de svarta cirkelarna symboliserar hundar med klinisk DCM.

## Ejektionsfraktion (EF)

Ejektionsfraktionen undersöktes på dobermann med och utan DCM (n=20). Fyra (n=4) hundar hade tvetydiga fynd från ultraljuds- eller 24 h EKG-undersökning och uteslöts därför vid undersökning av EF (n=4).

Bland de hundar som bedömdes vara normala hade EF medianvärdet 47 % (total spridning 38 - 59 %). Bland de hundar som bedömdes ha DCM var EF medianvärdet = 36 % (total spridning 24 - 44 %). Bland de hundar som bedömdes vara i det prekliniska stadiet av DCM hade EF medianvärdet 36 % (total spridning 29 - 44 %) och bland de hundar som befanns vara i det kliniska stadiet av DCM hade en EF på 24 respektive 44 %.



Figur 7: Skatterdiagram som visar ejektionsfraktionen hos 20 dobermann med och utan DCM. De vita cirkelarna symboliserar normala hundar, grå cirklar symboliserar hundar med preklinisk DCM och svarta cirklar symboliserar hundar med klinisk DCM.

### Överrensstämmelse mellan Teichholz formel och Simpsons method of discs (SMOD) vid volymberäkning av vänster kammare hos dobermann

Volymberäkning av vänster kammare med Teichholz formel och Simpson's method of discs (SMOD) kunde göras med mätvärden från 25 ekokardiografiska undersökningar på dobermann.

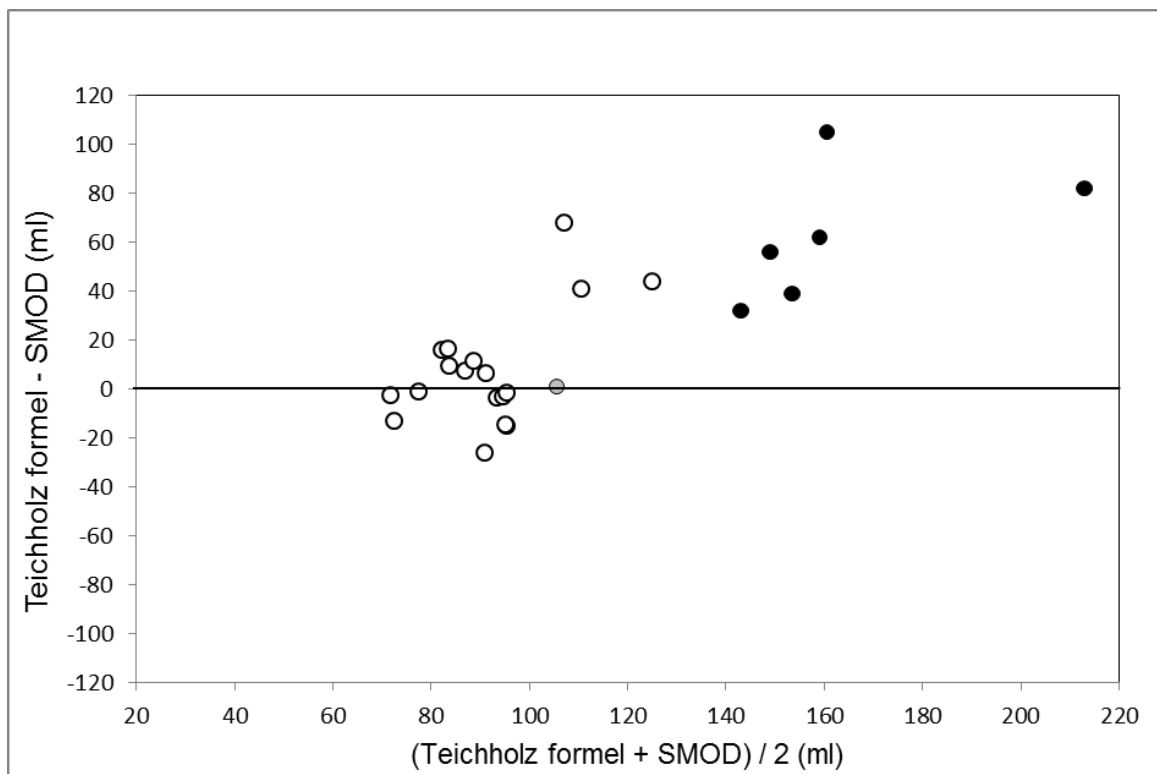
Tabell 5: Volymberäkningar med Teichholz formel och Simpsons metod i diastole (EDV) respektive systole (ESV) hos 25 dobermann med normala, tvetydiga och patologiska (DCM) ultraljuds-värden. Ett förtydligande är att volymerna beräknade med SMOD är okorrigerade för BSA och stämmer därför inte med de rekommenderade referensvärdena för dobermann som anges i tabell 3. Tabellen nedan visar medianvärdet med den totala spridningen inom parentes.

	EDV Teich (ml)	EDV SMOD(ml)	ESV Teich (ml)	ESV SMOD (ml)
Normal(n=18)	91 (66-147)	86 (73-104)	46 (35-86)	44 (38-60)
Tvetydig(n=1)	106	105	59	65
DCM (n=6)	184 (159-254)	127 (90 – 134)	140 (111-193)	71 (54-102)



### Överensstämmelse mellan Teichholz formel och SMOD vid diastoliska mätningar

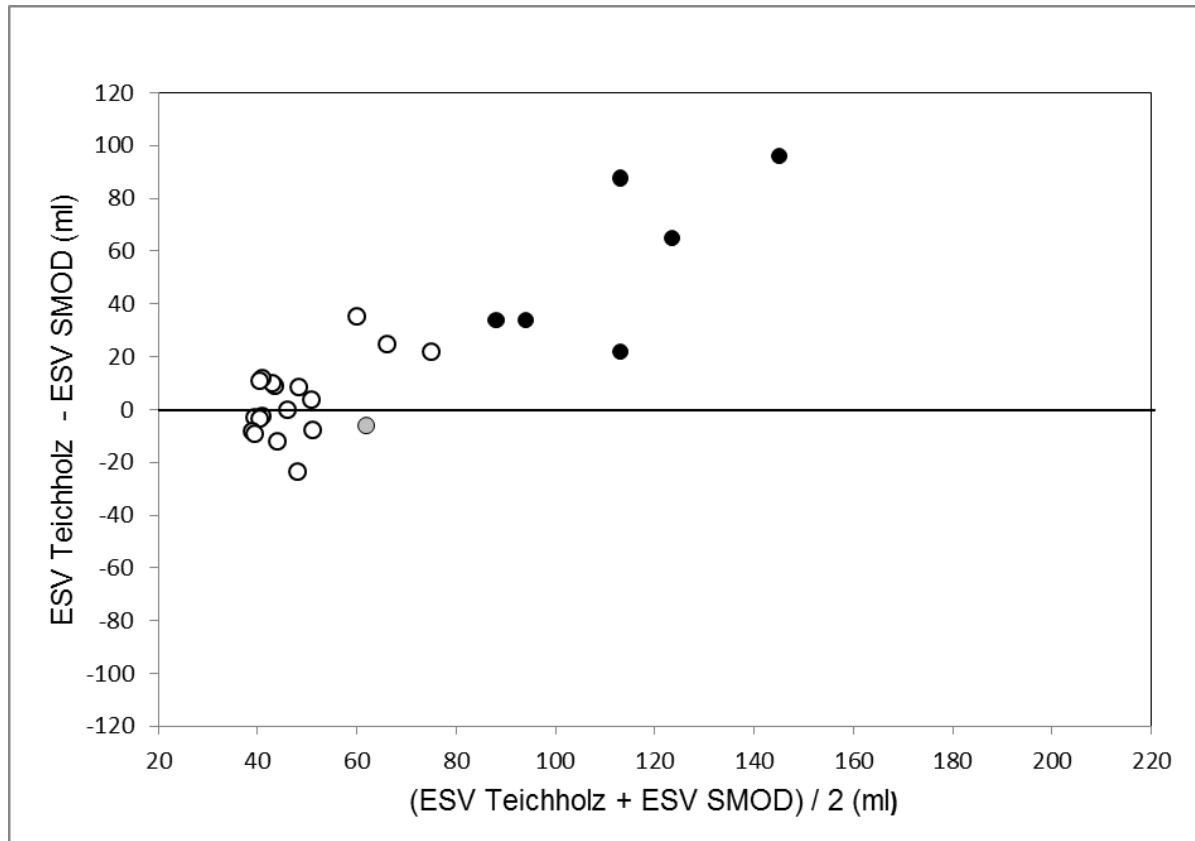
Spridningen av differensen mellan Teichholz formel och SMOD var  $-26 \text{ ml} < 0 < 105 \text{ ml}$  vid de diastoliska beräkningarna av vänster kammarvolym. Ingen signifikant överestimering eller underestimering kunde upptäckas ( $p > 0,05$ ) vid undersökning av mätvärdena från normala hundar. Teichholz formel överestimerade kammarvolymen jämfört med SMOD hos samtliga hundar med DCM och överestimeringen föreföll öka med ökande kammarvolym.



Figur 8: Bland-Altman plotdiagram som visar överensstämmelsen mellan Teichholz formel och SMOD av 25 ekokardiografiska undersökningar av dobermann med och utan DCM där y-axeln visar differensen mellan metoderna och x-axeln visar medelvärdet av metoderna för varje individ i diastole.

### Överensstämmelse mellan Teichholz formel och SMOD vid systoliska mätningar

Den totala spridningen av differensen mellan Teichholz formel och SMOD i de systoliska mätningarna var  $-24 \text{ ml} < 0 < 96 \text{ ml}$ . Ingen signifikant skillnad kunde ses mellan överestimeringar och underestimeringar av de systoliska mätningarna ( $p > 0,05$ ) av vänster kammarvolym hos de normala hundarna. Hos samtliga hundar överestimerade Teichholz formel kammarvolymen jämfört med SMOD och överestimeringen föreföll öka med ökande kammarvolym.



Figur 9: Bland-Altman plot-diagram som visar överensstämmelsen mellan Teichholz formel och SMOD efter 25 ekokardiografiska undersökningar av dobermann med och utan DCM där y-axeln visar differensen mellan metoderna och x-axeln visar medelvärdet av metoderna för varje individ i systole.

## Överrensstämmelse mellan SMOD och RT3DE vid volymsberäkning av vänster kammare hos dobermann

Efter samtliga ekokardiografiska undersökningar (n=25) kunde EDV och ESV beräknas med SMOD.

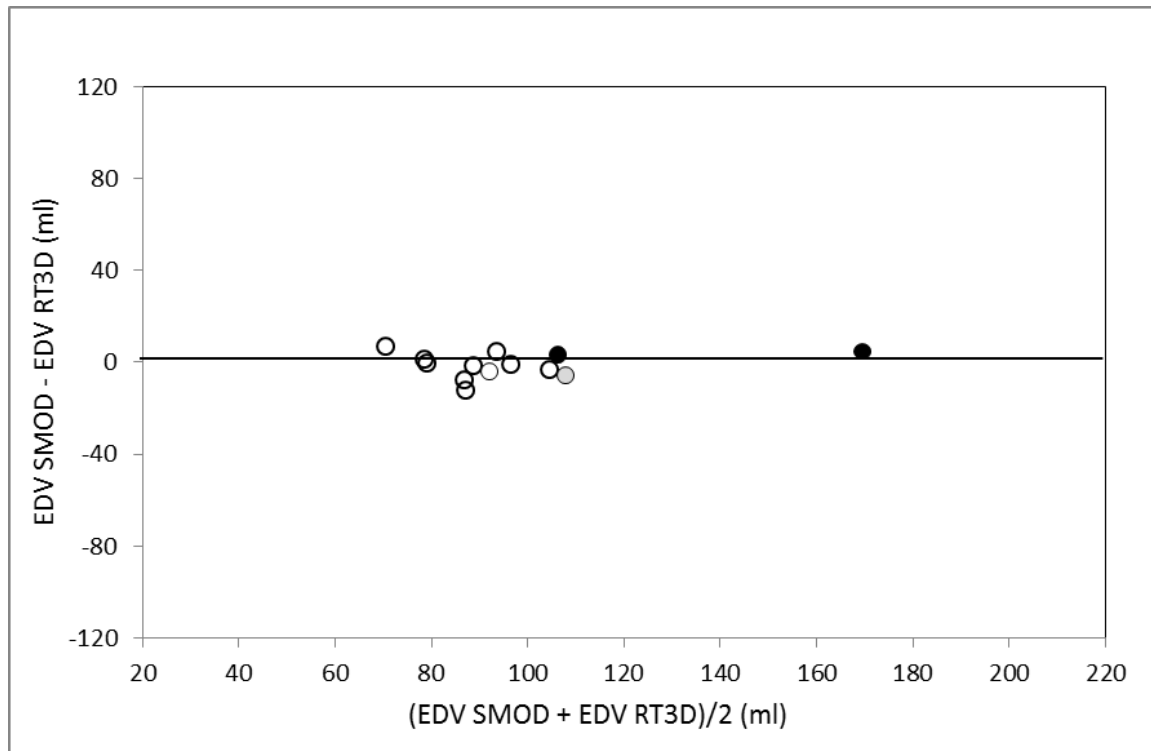
En mindre del av studiepopulationen (n=4) hade inte undersökts med RT3DE. Vid 21 ekokardiografiska undersökningar kunde RT3D-datasets erhållas. Flera undersökningar (n=8) resulterade i för dålig bildkvalitet av 3D-looparna för att en volymsberäkning skulle kunna utföras på ett tillförlitligt sätt. Hos tretton hundar (n=13) erhöles det tillräckligt bra bildkvalitet på 3D-looparna för att en volymuppskattning skulle kunna utföras.

*Tabell 4: Beräknade medianvolymmer (EDV och ESV) och den totala spridningen visad i parentes enligt SMOD och RT3D i diastole respektive systole för 13 dobermann. Observera förtydligandet att volymerna beräknade med SMOD är okorrigerade för BSA och stämmer därför inte med de rekommenderade referensvärdena för dobermann som anges i tabell 3.*

	EDV SMOD (ml)	EDV RT3D (ml)	ESV SMOD (ml)	ESV RT3D (ml)
Normal(n=10)	86 (74 - 103)	91 (67 - 106)	47 (35 - 64)	43 (29 - 64)
Tvetydig(n=1)	105	111	65	67
DCM (n=2)	140 (108 - 172)	136 (105 – 167)	83 (69 - 97)	90 (61 - 118)

### Överensstämmelse mellan RT3D och SMOD vid diastoliska mätningar

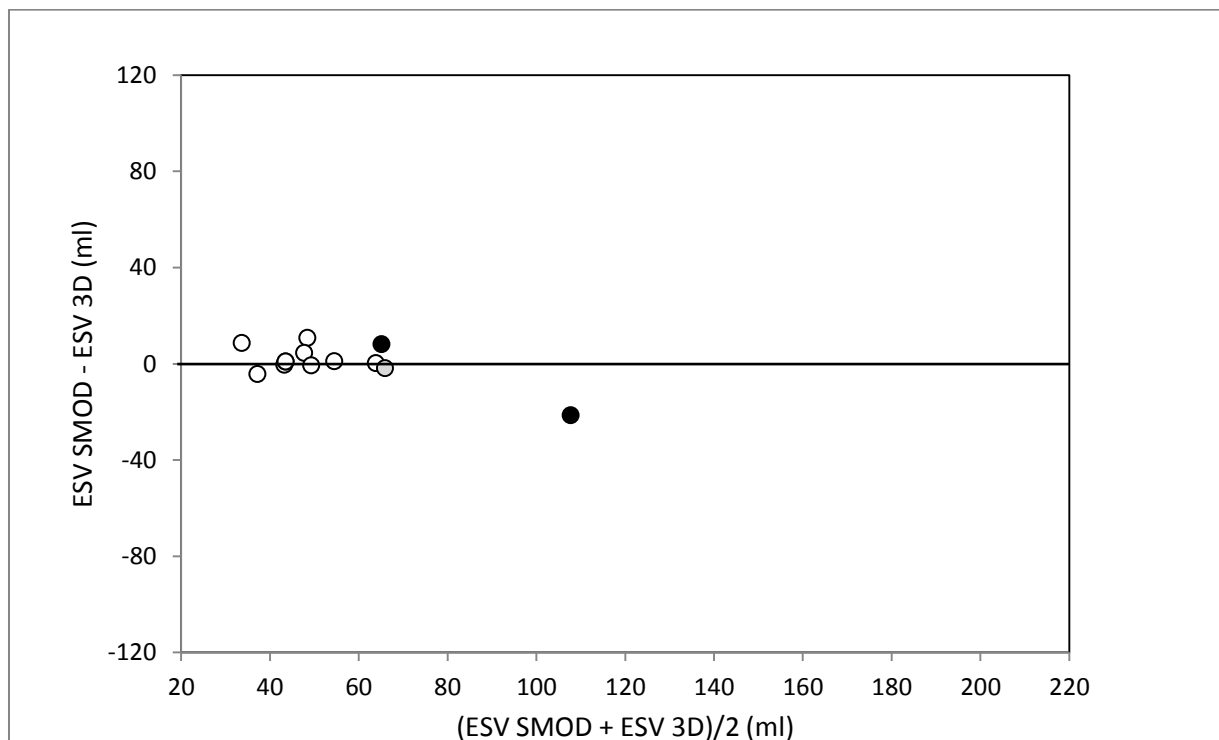
Den totala spridningen av differensen mellan SMOD och RT3D var  $-12 \text{ ml} < 0 < 7,4 \text{ ml}$  i de diastoliska mätningarna. Eventuell överestimering eller underestimering föreföll inte föreligga med ökande kammarvolym



Figur 10: Bland-Altman plot-diagram som visar överensstämmelsen mellan SMOD och RT3DE av 13 ekokardiografiska undersökningar av dobermann med och utan DCM där y-axeln visar differensen mellan metoderna och x-axeln visar medelvärdet av metoderna för varje individ i diastole.

### Överensstämmelse mellan RT3D och SMOD i systoliska mätningar

Den totala spridningen av differensen mellan SMOD och RT3D-tekniken vid volymberäkning var  $-21,4 \text{ ml} < 0 < 10,8 \text{ ml}$  i de systoliska mätningarna. Endast en individ hade kraftigt ökad kammarvolym och där kunde man se att SMOD underestimerade volymen jämfört med RT3D-tekniken.



Figur 11: Bland-Altman plot-diagram som visar överensstämmelsen mellan SMOD och RT3D-teknik vid 13 ekokardiografiska undersökningar av dobermann med och utan DCM där y-axeln visar differensen mellan metoderna och x-axeln visar medelvärdet av metoderna för varje individ i systole.

## DISKUSSION

Den här studiens resultat pekar på att Teichholz metod inte är en vidare användbar metod vid volymuppskattningar av vänster kammare hos dobermann. Volymindex finns bestämt för SMOD hos dobermann och den här studiens huvudsakliga frågeställning var ifall Teichholz formel kunde användas istället för SMOD och jämföras med fastställt volymindex för dobermann. Utifrån dessa resultat borde det inte vara rekommendabelt. Resultaten visar på att Teichholz formel överestimerar kammarvolymen kraftigt jämfört med SMOD hos dobermann med dilaterad vänster kammare (den maximala differensen var 105 ml). Tidholm *et al* (2010) undersökte överensstämmelsen mellan Teichholz formel, SMOD och volymberäkningar med RT3DE hos hund och fann att Teichholz formel överestimerade både SMOD och RT3D-volymer vid diastoliska mätningar. De fann även att Teichholz överestimering ökade med ökande kammarvolym vilket stämmer med den här studiens resultat. Hos de friska hundarna i den här studien varierade volymdifferensen ( $- 26 \text{ ml} < 0 < 60 \text{ ml}$ ) och därmed både överestimerade och underestimerade Teichholz formel vänster kammars volym jämfört med SMOD, vilket skiljer sig från resultaten Tidholm *et al* (2010) rapporterade där Teichholz formel överestimerade vänster kammarvolym med en faktor 2 hos samtliga hundar. Skillnaden i resultaten kan bero på rasskillnader mellan hundar då samtliga hundar i den här studien är av rasen dobermann, som är en storvuxen ras, och därmed normalt har ett stort hjärta. Raserna som inkluderades i Tidholms studie var emellertid av mycket varierande storlek. Dobermann har dessutom ofta en annorlunda morfologi av sitt hjärta jämfört med rundbröstade hundraser då ett hjärta hos dobermann är mer smalt och avlångt i formen. En mer avlång form av hjärtat borde logiskt ge en kortare kamardiameter i kortaxel (LVIDd och LVIDs) och fortfarande ha en tillräcklig volym för att möta cirkulatoriska krav. Därav borde Teichholz formel generera mindre volymer hos de dobermann med ett, för rasen, typiskt långsmalt hjärta eftersom Teichholz volymberäkning helt baseras på LVIDd och LVIDs.

Volymberäkningar med RT3DE har visat sig stämma väl överens med vänster kammars verkliga volym. Det visade Gopal *et al.* (1993) då volymberäkningar med 3D-teknik jämfördes med volymberäkningar med magnetresonansteknik hos människa. I detta examensarbete har volymen av vänster kammare beräknad från RT3DE jämförts med volymen beräknad med SMOD. Huvudfyndet vid undersökning av RT3D-tekniken i den här studien var att volymberäkningar ofta inte kunde utföras på grund av bristande bildkvalitet av 3D-looparna. Ljungvall *et al.* (2011) kunde däremot utföra volymberäkningar med RT3D-teknik hos samtliga hundar i sin studiepopulation som enbart bestod av CKCS. Skillnaden i resultaten kan bero på de anatomiska skillnaderna mellan CKCS och dobermann. Cavalier king charles spaniel är en liten och relativt rundbröstad hundras medan dobermann är en stor och djupbröstad hundras. Hos vissa dobermann fick inte vänster kammars hålrum plats i den fulla 3D-volymen eftersom vänster kammars apex inte alltid kom med i bilden. Är hunden djupbröstad har hjärtat ofta ett mer upprättstående läge och därmed hamnar hjärtats apex mer ventralt nära sternum och av den anledningen kan det vara svårt att få med hela vänster kammare på ultraljudsbilden. Utifrån den här studiens resultat kan den kliniska användbarheten av RT3DE vid volymberäkning diskuteras. Metoden är svår, tidskrävande och ett begränsat antal veterinärer kan hantera tekniken. Å andra sidan är RT3DE en ny teknik

som just har introduceras inom veterinärmedicinen och metoden kommer sannolikt att vidareutvecklas för specifik användning hos hund. Värt att nämna är att kammarvolymen gick att beräkna hos fler hundar i slutet på studien än i början då en annan prob (3-prob) valdes till de sista hundarna. Ett annat användningsområde för RT3DE vore att kontrollera volymläsningsarna från SMOD vid DCM-screening. Eftersom tekniken möjliggör manuellt justering av planet så att det är i linje med vänster kammars maxlängd i en full 3D-volym, kan maxlängden som erhållits i SMOD från 2D-bilden kontrolleras med hjälp av maxlängd i 3D planet. Detta för att kontrollera att så kallad "fore shortening" inte skett av 2D-bilden vilket händer när hjärtats apex inte helt kommer med i bilden.

När kammarvolymen väl kunde beräknas med RT3D-tekniken visade sig mätvärdena ligga närmre SMOD än vad Teichholz formel gjorde. Differensen mellan de två metoderna låg mellan  $-7 \text{ ml} < 0 < 12 \text{ ml}$ . Det föreföll även att mätvärdena erhållna från de båda teknikerna följer varandra väl även när medelvolymen av vänster kammare ökar utom hos en individ med kraftigt dilaterad vänster kammare där RT3D-tekniken överestimerade ESV jämfört med SMOD. Tidholm *et al.* (2010) såg att 3D-teknik och SMOD överensstämde väl hos hund men att 3D-tekniken överestimerade ESV mer med ökande kammarvolym. Därmed stämmer fynden i den här studien väl med ovan nämnda. Dock är antalet individer ( $n=13$ ) i den här studien mycket lågt, vilket innebär att det är svårt att dra generella slutsatser. Vidare större studier vore intressant där validering utförs av olika metoder av ekovolymsmätningar mot MRI hos hund för att veta vilken metod som stämmer bäst med verkligheten då detta endast är gjort hos människa.

Det finns rapporterat att normal FS ligger mellan 25 och 40 % hos hund men att viss variation förekommer och att mer storväxta hundraser av atletisk typ kan ha ett normalt FS som är lägre än 25 % (Nelson *et al.*, 1992). Tilley *et al.* (1985) rapporterade att specifikt för dobermann ligger FS ofta lågt (ca 20-25%) och att FS är ett opålitligt mått för tidiga ekokardiografiska tecken på DCM. Tilley *et al.* (1985) rapporterar också att LVIDd  $>46 \text{ mm}$  och LVIDs  $>38 \text{ mm}$  tyder på DCM hos en normalstor dobermann och att extremt storvuxna dobermann har gränsvärdet LVIDd  $>48 \text{ mm}$  och LVIDs  $>41 \text{ mm}$  för DCM. Teoretiskt bör ett FS uträknat från dessa värden kunna sträcka sig ned mot 15 % innan det kan betraktas som onormalt. Referensen Tilley *et al.* (1985) använder sig av är en review-artikel (O'Grady *et al.*, 2004) som i sin tur refererar till dels ett abstract (O'Grady & Horn 1995) och dels refererade nämnda review-artikel till sig själv (O'Grady *et al.*, 2004). Användandet av sådana referenser i veterinärmedicinsk litteratur är vetenskapligt problematiska även om de rapporterade resultaten sannolikt stämmer. I andra publicerade artiklar (Calvert *et al.*, 1997, Calvert *et al.*, 2000) hade dobermann med preklinisk DCM ett FS på 17- 23 % respektive 16- 25%. I den här studien hade samtliga hundar som bedömdes vara normala ett FS  $>20 \%$  medan samtliga hundar som bedömdes ha DCM hade FS  $<20 \%$ . Det framgår sålunda tydligt av alla rapporter som studerats i denna studie att FS inte är tillförlitligt vid bedömningen av hjärtats kontraktilitet. Det är å andra sidan inte heller lämpligt att en dobermann med FS  $<20\%$  avfärdas som normal utan att hunden undersöks vidare med volymsuppskattning baserat på SMOD, vilket är ett mer tillförlitligt mått vid DCM-diagnostik.

Dukes McEwan *et al.* (2003) föreslog att  $EF < 40\%$  indikerar på nedsatt systolisk funktion hos hund. Wess *et al.* (2010 b) påpekade att värdet  $EF < 40\%$  saknade referens och att han fått fram värden som inte stämmer med rekommendationen. Wess studie visade normala värden så låga som  $27\%$  hos friska dobermann. Samtliga av de friska hundarna ( $n=13$ ) i den här studien hade ett  $EF > 37\%$ . Samtliga hundar med DCM ( $n=7$ ) hade  $EF < 45\%$ . Den här studiens resultat avseende EF har alltså inte lika stor spridning som Wess *et al.* (2010b) utan ligger närmre de värden Dukes McEwan *et al.* (2003) rekommenderade. Överlag var EF lägre med mer utvecklad sjukdom. Dock hade en hund med klinisk DCM en EF på  $44\%$ , den hunden hade ett FS på  $11\%$  och kraftigt dilaterat hjärta. Överensstämmelsen mellan SMOD och RT3DE hos just den individen var inte bra vid beräkning av ESV och när EF istället undersöktes uträknat från RT3D-volymer blev EF  $29\%$  vilket är mer rimligt. Det var hos denna individ som RT3D-tekniken överestimerade volymen som mest jämfört med SMOD.

Prevalensen DCM i Europa har visat sig vara mycket hög (Wess *et al.*, 2010 a) och troligtvis så även i Sverige. Det kan inte göras någon uppskattning av prevalensen av den svenska populationen i detta EEF-arbete då studiepopulationen är liten ( $n=24$ ) och vilken heller inte följts över tid (det går emellertid i skrivande stund inte att avgöra huruvida hundarna i den här populationen utvecklar sjukdom vid ett senare tillfälle). Hos den gruppen hundar som inkom till kliniken för avelsscreening eller för screening för hälsokontroll ( $n=14$ ) var förekomsten DCM  $14\%$  med en åldersspridning mellan  $3,2 - 6,3$  år. Denna förekomst är vad man kan förvänta sig eftersom Wess *et al.* (2010) hade en prevalens på  $9,9\%$  i åldersgruppen  $2-4$  år och en prevalens på  $12,5\%$  i åldersgruppen  $4-6$  år.

Enligt äldre studier har det diskuterats om DCM är vanligare hos hanar än hos tikar medan Wess *et al.* (2010a) fann att sjukdomsförekomsten fördelade sig lika mellan könen men att hanar visar sjukdomstecken tidigare än tikar. Utifrån den här studien kan inte några slutsatser dras av könspre disposition eftersom studiepopulationen var begränsad till antalet och att hundarna inte följts över tid. Dock även här har flest hanar diagnostiserades med DCM ( $n=5$ ) jämfört med tikar ( $n=2$ ) och att några av hanarna var unga där den yngsta var  $2$  år medan den yngsta tiken var  $5,5$  år. Hanar i den här studien var alltså fler och också yngre än tikarna vilket stämmer väl med slutsatsen Wess *et al.* (2010) drog om att tikar utvecklar sjukdom senare i livet än hanar.

Den här studiens största begränsning var det låga antalet individer i studiepopulationen. På grund av det låga antalet hundar redovisas i huvudsak endast deskriptiv statistik då studien inte har tillräcklig statistisk power. En annan begränsning var tiden, då undersökning av ett progressivt sjukdomsförlopp borde göras över tid för att veta vilka hundar som utvecklar sjukdomen. Sjukdomsförekomsten av DCM i Sverige är en intressant fråga men eftersom urvalsmetoden av hundar inkluderade individer som remitterats in för utredning samt hundar som sökt akutsjukvård orsakar det en urvalsbias i den totala studiepopulationen. Önskvärt vore om en större studiepopulation bestående av enbart hundar som inkommit för screening följs över en längre tid vilket säkerligen kommer att kunna göras nu med de nya rekommendationerna för avelsscreening av dobermann.



## KONKLUSION

Skillnaderna vid volymuppskattning med Teichholz formel jämfört med SMOD fanns vara så stora att de fastställda måtten för SMOD hos dobermann inte bör användas som referensvärden när Teichholz formel används.

RT3DE verkar ha vissa begränsningar hos större hundraser med djupa bröstorgar men kan vara värdefull för att kontrollera SMOD-mätningarna när tillräckliga RT3D volymsberäkningar går att utföra.

RT3D-tekniken verkar stämma väl överens med SMOD vid volymberäkning av vänster kammare hos dobermann utom vid stora kammarvolymmer i ESV.

## FOTNOT

Meurs KM., Lahmers S., Keene BW., Mauceli E., Acland G., Lindblad-Toh K. (2010) A splice site mutation in a gene encoding for a mitochondrial protein is associated with the development of dilated cardiomyopathy in the Doberman pinscher. (**abstract**) *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24, 693.

Vesterlund K. (2012) Elektrokardiografiska fynd hos dobermann med och utan dilaterad kardiomyopati, Examensarbete veterinärprogrammet ISSN 1652-8697 *Epsilon SLU*

Wess G. Referensvärden DCM-screening dobermann. Personal Communication (2011-11-06)

O'Grady M. & Horne R. (1995) The Prevalence of Dilated Cardiomyopathy in Doberman Pinschers: A 4.5 Year Follow-up. (**abstract**) *Journal of Veterinary Internal Medicine* (5), 199

## LITTERATURFÖRTECKNING

Calvert C. A. & Brown J. (1986) Use of M-mode echocardiography in the diagnosis of congestive cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *Journal of American Veterinary Medicine Association* 189(3), 293-297.

Calvert C.A., Pickus C.W., Jacobs G. J., Brown J. (1997) Signalement, Survival, and Prognostic Factors in Doberman Pinschers With End-Stage Cardiomyopathy, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 11(6), 323-326.

Calvert C.A., Hall G., Jacobs G., Pickus C. (1997) Clinical and pathologic findings in Doberman Pinschers with occult cardiomyopathy that died suddenly or developed congestive heart failure: 54 cases (1984-1991). *Journal of American Veterinary Medicine Association* 210(4), 505-511.

Calvert C.A., Jacobs G.J., Smith D.D., Rathbun S.L., Pickus C.W. (2000a) Association between results of ambulatory electrocardiography and development of cardiomyopathy during long-term follow-up of Doberman Pinschers, *Journal of American Veterinary Medicine Association* 211(1), 34-39.

Calvert C.A., Jacobs G., Pickus C.W., Smith D.D (2000b) Result of ambulatory electrocardiography in overtly healthy Doberman Pinschers with echocardiographic abnormalities *Journal of Veterinary Medicine Association* 217(9), 1328-1332.

- Cornell C.C., Kittleson M.D., Torre P.D., Häggström J., Lombard C.W., Pedersen H.D., Vollmar A. & Wey A. (2004) Allometric Scaling of M-Mode Cardiac Measurements in Normal Adult Dogs *Journal of Veterinary Internal Medicine* (18)311-321.
- Domanijko-Petric A., Stabej P., Zemva A. (2002) Dilated cardiomyopathy in the Doberman dog: survival, causes of death and a pedigree review in a related line. *Journal of Veterinary Cardiology* (4)17-24.
- Dukes McEwan J., Borgarelli M., Tidholm A., Vollmar A C., Häggström J. (2003) Proposed guidelines for the diagnosis of Canine Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Cardiology* 5(2) 7-19.
- Ejlertsson G. (2003) *Statistik för hälsovetenskaperna*. Denmark. Narayana Press. ISBN 10: 91440331238, ISBN13: 9789144031231
- Everett, R. M. McGann, J. Wimberly, H. C. Althoff, J. (1999) Dilated Cardiomyopathy of Doberman Pinschers: Retrospective Histomorphologic evaluation of Heart from 32 Cases. *Veterinary Pathology* 36, 221-227.
- Gilbert S. J., Wotton P. R., Bailey A. J., Sims T.J., Duance V.C. (2000) Alterations in the organization, ultrastructure and biochemistry of the myocardial collagen matrix in Doberman pinschers with dilated cardiomyopathy. *Research in Veterinary Science* 69, 267-274.
- Gopal A.S., Keller A.M., Rigling R., King D.L. Jr., King D.L. (1993) Left Ventricular Volume and Endocardial Surface Area by Tree-Dimensional Echocardiography: Comparison With Two-Dimensional Echocardiography and Nuclear Magnetic Resonance Imaging in Normal Subjects. *Journal of the American College of Cardiology* 22(1), 258-70.
- Hazlett M.J., Maxie M.G., Allen D.G. Wilcock G.P (1983) A Retrospective Study of Heart Disease in Doberman Pinscher Dogs *Canadian Veterinary Journal* 24(7), 205-210.
- Junqueira L.C. & Carneiro J. (1986) *Basic Histology text & atlas*. 11 ed. 197-198 pp. United States of America: The McGraw-Hill Companies ISBN: 0-07-111887-X
- Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B, Flachskampf F.A., Foster E., Pellikka P.A., Picard M.H., Roman M.J., Seward J., Shanewise J., Solomon S., Spencer K.T., Sutton M. St. J., Stewart W. (2006) Recommendations for chamber quantification, *European Journal of Echocardiography* (7), 79-108.
- Lequarré A-S., Andersson L., André C., Fredholm M., Hitte C., Leeb T., Lohi H., Lindblad-Toh K., Georges M. (2011) LUPA: A European initiative taking advantage of the canine genome architecture for unraveling complex disorders in both human and dogs. *The Veterinary Journal* 189, 155-159.
- Ljungvall I., Höglund K., Carnabuci C., Tidholm A., Häggström J. (2011) Assessment of Global and Regional Left Ventricular Volume and Shape by Real-Time 3-Dimensional Echocardiography in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease, *Journal of Veterinary Internal Medicine* 25, 1036-1043.
- Martin M.W.S., Stafford Johnson M.J., Strehlau G., King J.N. (2010) Canine dilated cardiomyopathy: a retrospective study of prognostic findings in 367 clinical cases, *Journal of Small Animal Practice* 51, 428-436

- Mausberg T-B., Wess G., Simak J., Keller L., Drögemüller M., Drögemüller C., Webster M.T., Stephenson H., Dukes-McEwan J., Leeb T. (2011) A Locus on Chromosome 5 Is Associated with Dilated Cardiomyopathy in Doberman Pinschers, *PLoS ONE*, 6(5), 1-6.
- McGavin D. M. & Zachary J. F. (1988) *Pathologic basis of veterinary disease* 4 ed. Missouri: Mosby Elsevier, p. 559-568 ISBN-13: 978-0-323-02870-7, ISBN-10: 0-323-02870-5
- Meuer K.M., Fox P.R., Norgard M, ET AL, (2007) A prospective genetic evaluation of familial dilated cardiomyopathy in the Doberman Pinscher, *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21, 1016-1020
- Meurs K. M., Magnon A.L., Spier A.W., Miller M.W., Lehmkuhl L.B., Towbin J.A., (2001) Evaluation of the cardiac actin gene in Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy. *American Journal of Veterinary Research* 62(1), 33-36.
- Meurs K.M., Hendrix K.P., Norgard M.M. (2008) Molecular evaluation of five cardiac genes in Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy, *American Journal of Veterinary Research* 69, 1050-1053.
- Monnet E., Orton C., Salman M., Boon J. (1995) Idiopathic Dilated Cardiomyopathy in Dogs: Survival and Prognostic Indicators, *Journal of Veterinary Internal Medicine* 9(1), 12-17.
- Nelson R. W. & Couto C. G., (1992) *Small animal internal medicine* 4 ed. Missouri: Mosby Elsevier. ISBN-13: 978-0-323-04881-1, ISBN-10: 0-323-04881-1
- O'Grady M.R., Minors S. L., O'Sullivan M. L., Horne R. (2008) Effect of Pimobendan on Case Fatality Rate in Doberman Pinschers with Congestive Heart Failure Caused by Dilated Cardiomyopathy, *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22, 897-904.
- O'Grady M.R., O'Sullivan M.L (2004) Dilated cardiomyopathy; an update. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice.* 34, 1187-1207.
- O'Sullivan M.L., O'Grady M.R., Pyle W.G., Dawson J.F. (2011) Evaluation of 10 genes encoding cardiac proteins in Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy, *American Journal of Veterinary Research* 72(7), 932-939.
- Sahn D.J., DeMaria A., Kisslo J., Weyman A. (1978) Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements, *Journal of the American heart association*, 58, 1072-1083
- Serres F., Chetboul V., Tissier R., Poujol L., Gouni V., Carlos Sampedrano C., Pouchelon J-L. (2008) Comparison of 3 Ultrasound Methods for Quantifying Left Ventricular Systolic Function: Correlation with Disease Severity and Prognostic Value in Dogs with Mitral Valve Disease, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22, 566-577.
- Sjaastad Ø V., Hove, K. & Sand, O. (2003) *Physiology of domestic animals*. Oslo: Scandinavian Veterinary Press. ISBN: 82-91743-11-8
- Stabej P., Imholz S., Versteeg S.A., Zijlstra C., Stokhof A.A., Domanjko-Petric A., Leegwater P.A.J., van Oost B.A. (2004) Characterization of the canine desmin (DES) gene and evaluation as a candidate gene for dilated cardiomyopathy in the Dobermann, *Gene* 340, 241-249.
- Thomas W.P., Gaber C.E., Jacobs G.J., Kaplan P.M., Lombard C.W., Moise S.N., Moses B.L. (1994) Recommendations for standards in transthoracic two-dimensional echocardiography in the dog and cat, *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 35(3), 173-178

- Tidholm A., Jönsson L. (2005) Histologic Characterization of Canine Dilated Cardiomyopathy, *Veterinary Pathology*, 42, 1-8
- Tidholm A., Westling A.B., Höglund K., Ljungvall I., Häggström J. (2010) Comparisons of 3-, 2-Dimensional, and M-Mode Echocardiographical Methods for Estimation of Left Chamber Volumes in Dogs with and without Acquired Heart Disease, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24, 1414-1420.
- Tilley L. P., Smith Jr. F. W. K., Oyama M. A., Sleeper M. M.(1985) *Manual of Canine and Feline Cardiology*. 4 ed. Missouri: Saunders Elsevier. ISBN: 978-1-4160-2398-2
- Wess G., Schulze A., Butz V., Simak j., Killich M., Keller L.J.M., Maeurer J., Hartmann K. (2010) Prevalence of Dilated Cardiomyopathy in Doberman Pinschers in Various Age Groups, *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24, 533-538
- Wess G., Mäurer J., Simak J., Hartmann K. (2010) Use of Simpson's Method of Disc to Detect Early Echocardiographic Changes in Doberman Pinschers with Dilated Cardiomyopathy, *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24, 1069-1076

[illegible]

Dog's registered name		Born (year-month-day)	
Registration number	ID number (chip or tattoo)	<input type="checkbox"/> Male	<input type="checkbox"/> Not altered
		<input type="checkbox"/> Female	<input type="checkbox"/> Altered <input type="checkbox"/> Pregnant
Sire		Registration number	
Dame		Registration number	
Owner's name and address		Telephone:	
		e-mail:	
Current disease:			
On medication <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes, with:			
I accept that all information in this form will be publicly available and filed by the Swedish doberman club.			
Date: .....		Residence: .....	
		Signature: .....	

33

## **TACK**

Jag vill rikta ett varmt tack till min huvudhandledare Jens Häggström och mina biträdande handledare Katja Höglund och Ingrid Ljungvall för alla goda råd och för all uppmuntran, ni har verkligen hjälpt mig på bästa sätt och jag har haft en lärorik och rolig tid på hjärtmottagningen.

Jag vill också rikta ett stort tack till Svenska Dobermannklubbens engagerade uppfödare och dobermannägare som ställt upp med hundar, bilder och erfarenheter, tack vare er hjälp fick vi ihop studiematerial som till och med var mer än vi planerat från början!

Jag vill även tacka Karin Vesterlund för en jätterolig tid under examensarbetet.

Sist men inte minst vill jag tacka min familj som alltid finns där för mig.